

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ – НОСИТЕЛЕЙ ГЕНА ГЕМОХРОМАТОЗА HFE

Ф.И. Иноятлова, Х.М. Кадырходжаева, Г.З. Иногамова, Н.А. Икрамова, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан

Chronic hepatitis B in children carried out of the hemochromatosis gene HFE

F.I. Inoyatova, Kh.M. Kadyrkhodzhayeva, G.Z. Inogamova, N.A. Ikramova, F.G. Abdullayeva, N.K. Valiyeva, A.Kh. Akhmedova
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: установить частоту и клиническую значимость мутантных вариаций полиморфизма гена HFE при хроническом гепатите В у детей с синдромом перегрузки железом.

Материалы и методы: обследовано 60 детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом. При распределении детей на группы учитывались разработанные нами критерии оценки степени синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В: КНТ > 0,5 – легкая степень синдрома перегрузки железом (43,3% детей), КНТ < 0,5 – средняя/тяжелая степень синдрома перегрузки железом (31,7% детей) и КНТ < 0,2 – тяжелая степень синдрома перегрузки железом (25,0%). Вирусологическую верификацию HBV проводили методом ИФА и ПЦР. Методом PCR Real Time и молекулярно-генетического анализа проводили детекцию мутаций C282Y, H63D, S65C гена HFE из амплифицированной ДНК с использованием набора реактивов «PRONTO Hemochromatosis» (Israel). Вычисляли коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле $KNT = sTfR / \log_{10} Ft$.

Результаты: исследование гена гемохроматоза HFE показало, что подавляющее большинство (84,0%) детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом являлись носителями гетерозиготных, различных по фенотипу, мутантных типов. И только 16,0% больных детей являлись гомозиготами дикого (нормального) гена HFE. Анализ фенотипического полиморфизма гена гемохроматоза HFE выявил наличие 3 точечных гетерозиготных мутаций: H63D, S65C и сочетанных вариаций H63D/S65C, последний из которых сопряжен с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ.

Заключение. Для детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом, характерна высокая частота развития гетерозиготных мутаций гена HFE, фенотипическим проявлением которых явились S65C, H63D, H63D/S65C. Сопоставимость гетерозиготной сочетанной мутации H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ дает основание рассматривать данный фенотип гена HFE как фактор прогрессирования заболевания.

Abstract

Objective: Purpose: to establish the frequency and clinical significance of mutant variations of the HFE gene polymorphism in chronic hepatitis B (CHB) in children with iron overload syndrome (IOS).

Materials and methods: 60 children with chronic hepatitis B with iron overload syndrome (IOS) were examined. When distributing children into groups, we took into account the criteria we developed for assessing the degree of life expectancy in children with CHB: CST > 0.5 – mild degree of life expectancy (43,3% of children), CST < 0.5 – moderate severity of life expectancy (31,7% of children) and CST < 0.2 – severe degree of SPL (25,0%). Virological verification of HBV was performed by ELISA and PCR. Using PCR Real Time and molecular genetic analysis, HFE gene C282Y, H63D, S65C mutations were detected from amplified DNA using the PRONTO Hemochromatosis reagent kit (Israel). The transferrin saturation coefficient (CST) was calculated using the formula $CST = sTfR / \log_{10} Ft$.

Results: Results: The study of the hemochromatosis gene HFE showed that the overwhelming majority (84,0%) of children with CHB with IOS were carriers of heterozygous, phenotypically different, mutant types. And only 16,0% of sick children were homozygotes of the wild (normal) HFE gene. Analysis of the phenotypic polymorphism of the hemochromatosis gene HFE revealed the presence of three point heterozygous mutations: H63D, S65C and combined variations in H63D / S65C, the latter of which is associated with severe forms of CHB and severe IOS.

Conclusion. Children with CHB with IOS are characterized by a high incidence of heterozygous mutations in the HFE gene, the phenotypic manifestations of which were S65C, H63D, H63D / S65C. The comparability of the heterozygous combined mutation H63D / S65C with severe forms of CHB and a severe degree of IOS gives grounds to consider this phenotype of the HFE gene as a factor in the progression of the disease.

Ключевые слова: *гепит, хронический гепатит В, синдром перегрузки железом, ген гемахроматоза HFE.*

Key words: *children, chronic hepatitis B, iron overload syndrome, HFE hemachromatosis gene.*

Введение

Среди многофакторности причин (социальных и медико-биологических) прогрессирования поражения печени именно вирусная этиология нередко осложняется различными патологическими состояниями, которые протекают в ракурсе сопутствующих заболеваний, обуславливают развитие 2 и более взаимоусугубляющих процессов. Факт ассоциации хронического гепатита В (ХГВ) и анемии воспаления (до 78% среди других анемий) не вызывает сомнения, особенно в случаях, когда процесс сопровождается синдромом перегрузки железом (СПЖ), рассматриваемым как промоутер некровоспалительной активности, фиброзирование и прогрессирования патологического процесса в печени [1–5]. В 40–65% случаев анемия воспаления выражается как рефрактерная к ферротерапии, детерминирующим фактором которой является перегрузка железом организма [6–10]. В наших исследованиях установлена высокая частота анемии воспаления, где процентная представленность соответствовала 95,6%, из числа которой в 60,7% случаев течение анемии обозначилось как рефрактерное (толерантность к ферротерапии), причиной которой явилась перегрузка железом организма. Важно отметить, что СПЖ у детей формируется медленно и зависит от длительности заболевания. Поэтому у больных с патологией печени нельзя быть абсолютно уверенным в отсутствии процесса избыточного накопления железа даже при насыщении трансферрина железом <45% [11–14]. В развитии СПЖ важное значение принадлежит генетическому фактору – HFE-трансмембранному белку, который относится к семейству главного комплекса гистосовместимости класса I, ответственного за ограничение всасывания железа в кишечнике [15–17]. Приоритетность гена HFE в гомеостазе железа подтверждена мутацией этого белка (C282Y, H63D и S65C), которая приводит к тяжелой перегрузке железом организма и гемохроматозу вследствие неограниченного взаимодействия трансферрина со своим рецептором и постоянного накопления железа в тканях [18, – 21]. Наличие совокупности факторов у больных с патологией печени (нарушение синтетической функции печени, носительство минорных (гетерозиготных) мутаций гена HFE) позволяет расценивать риск формирования вторичного СПЖ как высокий [21–23]. В доказательство этого результаты других ученых показали, что у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени частота мутации гена HFE дости-

гала 64,2% [24, 25]. В то же время у детей, больных ХГВ, данная проблема не изучена, а результаты мутации гена HFE могут неоднозначно проявлять себя в различных условиях и популяциях, что требует изучения.

Цель исследования – установление частоты и клинической значимости мутантных вариаций полиморфизма гена HFE при хроническом гепатите В у детей с СПЖ.

Материалы и методы

Обследовано 60 детей, больных ХГВ с СПЖ, в возрасте от 4 до 18 лет, из них мальчиков – 76,8%, девочек – 23,2%. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с критериями диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей [26]. В диагностике СПЖ использовался «Алгоритм дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных ХГВ» [27]. Вычисляли коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле $KHT = sTfR / \log_{10} Ft$. При расчленении детей на группы учитывались разработанные критерии оценки степени СПЖ у детей с ХГВ: КНТ > 0,5 – легкая степень СПЖ (43,3% детей), КНТ < 0,5 – среднетяжелая степень СПЖ (31,7% детей) и КНТ < 0,2 – тяжелая степень СПЖ (25,0%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb методом ИФА с использованием наборов «HUMAN» (Германия) на аппарате «MULTISKAN FC». Анализ крови на предмет обнаружения HBV-DNA проводился методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «BIO-RAD iQ5» (США) с использованием наборов «АмплиСенсR HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL» (Россия) в клинко-экспериментальной лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (РСНПМЦП). Методом ИФА определяли: sTfR (растворимые рецепторы трансферрина), ФР (ферритин) в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Accu Bing» ELISA Microwells (USA). Вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле $sTfR / \log$ ферритина. Методом PCR Real Time и молекулярно-генетического анализа проводили детекцию мутаций

C282Y, H63D, S65C гена HFE из амплифицированной ДНК с использованием набора реактивов «PRONTO Hemochromatosis» (Israel).

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением программы Excel и вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведение молекулярно-генетического анализа позволило исключить наследственную природу и подтвердить вторичный характер СПЖ у детей, больных ХГВ. Ни в одном случае гомозиготных точечных мутаций C282Y гена HFE, где C282Y приводит к замене цистеина тирозином, делая невозможным образование дисульфидной связи и изменяя свертывание белка, не было выявлено [12, 13]. Исследование гена HFE показало (табл. 1), что большинство (84,0%) детей, больных ХГВ с СПЖ, являлись носителями гетерозиготных, различных по фенотипу, мутантных типов ($p < 0,001$ к контролю).

И только 16,0% больных детей являлись гомозиготами дикого (нормального) типа HFE. В группе практически здоровых детей отмечалась обратная картина – 93,8% имели гомозиготный дикий тип HFE и только 1 ребенок (6,2%) – гетерозиготную мутацию S65C. Наши данные совпадали с данными литературы, где частота изолированных гетерозиготных мутаций S65C варьирует в пределах 5,6–10,4% случаев и не является основанием для диагностики гемахроматоза [16, 17].

Анализ фенотипического полиморфизма гена HFE (рис. 1) у детей, больных ХГВ с СПЖ, выявил наличие 3 гетерозиготных мутаций: H63D (33,3%), S65C (28,6%) и сочетанных вариаций H63D/S65C (32,0%).



Рис. 1. Фенотипический полиморфизм гена HFE у детей, больных ХГВ с СПЖ

Встречаемость рассматриваемых точечных гетерозиготных мутаций гена HFE была неоднозначна в зависимости от активности ХГВ у детей (табл. 2). Так, у детей с умеренной активностью ХГВ встречались только 2 вариации гетерозиготных мутаций: H63D (15,3%) и S65C (46,1%). Сочетанного генотипа H63D/S65C не было выявлено ни в одном случае. У детей с выраженной активностью заболевания характерно часто регистрировались сочетанный гетерозиготный тип H63D/S65C (61,5%) и гетерозиготный H63D (38,4%) тип точечной мутации, что было достоверно к группе детей с умеренной активностью ($p < 0,05$).

Наряду с этим, анализ частоты встречаемости мутаций гена HFE в зависимости от тяжести течения СПЖ подтвердил факт связи отягощенно-

Таблица 1

Частота генотипов HFE у детей, больных ХГВ с СПЖ

Контингент	Генотип HFE	
	Мутантный тип гетерозиготный	Дикий тип гомозиготный
Дети, больные ХГВ	84,0±5,1% *	16,0±5,1% *
Практически здоровые дети	6,2±6,0%	93,8±6,0%

*Достоверность различий с группой контроля ($p < 0,001$).

Таблица 2

Частота генотипов HFE у детей в зависимости от активности ХГВ

Умеренная n = 24			Выраженная n = 26		
Мутации гена HFE n = 16 (66,6%)			Мутации гена HFE n = 26 (100%)		
H63D n = 4	S65C n = 12	H63D/S65C n = 0	H63D n = 10	S65C n = 0	H63D/S65C n = 16
15,3±7,3%	46,1±10,1%	- 0,0±0,0%	38,4±7,5%	- 0,0±0,0%*	61,5±9,5%*

*Достоверность различий с группой контроля ($p < 0,001$).

сти течения болезни с мутацией H63D/S65C, где у детей, больных ХГВ с тяжелой степенью СПЖ, ее встречаемость отмечалась в 100% случаев ($p < 0,001$). У детей со средней степенью тяжести СПЖ регистрировались все фенотипические проявления мутаций гена HFE: H63D – 47,0%, H63D/S65C – 26,0% и S65C – 17,6%. Напротив, в группе детей с легкой степенью характерным вариантом явился фенотип S65C-мутации (39,1%), относительно редким фенотип H63D (26,0%) и отсутствие выявления сложного H63D/S65C фенотипа (табл. 3).

Сопоставимость гетерозиготных мутаций H63D и сложных мутаций H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ у детей позволяет рассматривать данные фенотипы гена HFE как факторы прогрессирования заболевания [18, 28, 29].

Анализ клинического течения ХГВ у детей (рис. 2) на фоне СПЖ также установил зависимость от носительства фенотипов гена HFE. Наиболее тяжелое течение заболевания с высокой частотой развития прогрессирующих форм (61,9%) и стойким преобладанием астеновегетативного течения (100%) в виде жалоб на утомляемость, слабость, нарушение сна и головных болей; геморрагического (81,2%) в виде носовых кровотечений, кровоточивости десен и экхимозов; холестатического (78,1%) в виде иктеричности склер и кожи и выраженной гепатоспленомегалии (100%) отмечалось у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации ($p < 0,05 - 0,001$ к группам детей с H63D- и S65C-мутацией).

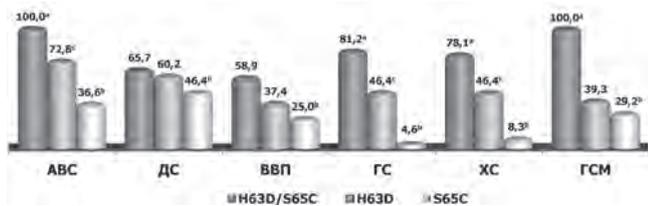


Рис. 2. Клинические синдромы ХГВ в зависимости от степени СПЖ у детей: ^aI – II; ^bI – III; ^cII – III – достоверность различий между группами детей H63D/S65C, H63D и S65C ($p < 0,05 - 0,001$)

В ходе исследования нам удалось выявить условно-специфические симптомы, характерные для СПЖ, которые преобладали у детей в зависимости от степени выраженности СПЖ. Так, у детей с сочетанным гетерозиготным типом H63D/S65C доминировали ($p < 0,005$) такие жалобы, как частые сердцебиения (75,0%), ортостатические головокружения и появления «мушек» перед глазами (85,7%), аномальные изменения вкуса в виде пикацизма (50,0%), пагофагии (43,7%) и пристрастия к неприятным запахам (56,3%), а также симптомы эпителиального синдрома в виде ломкости (81,2%), акроцианоза ногтей (85,7%) и выпадения волос (68,7%). Ведущими биохимическими показателями нарушения функционального состояния печени у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации явились такие синдромы, как цитолитический (100%) с развитием длительной гиперферментемии (75,0%), холестатический (62,5%) и мезенхимально-воспалительный (68,8%), $p < 0,05 - 0,001$ к группам детей с H63D- и S65C-мутациями.

Динамика маркерного профиля ХГВ (рис. 3) свидетельствовала о наиболее выраженной вирусной агрессии ХГВ у детей с сочетанной H63D/S65C-мутацией, где частота HBV-DNA составила 100% с количественным показателем ($2 \times 10^6 - 2 \times 10^7$ МЕ/мл). На втором месте находились больные с H63D-мутацией с частотой HBV-DNA в 64,3% случаев и вирусной нагрузкой – 2×10^5 МЕ/мл и на последнем – S65C-мутаций (16,7%) с вирусемией ниже 2×10^2 МЕ/мл ($p < 0,05 - 0,001$ между группами). При

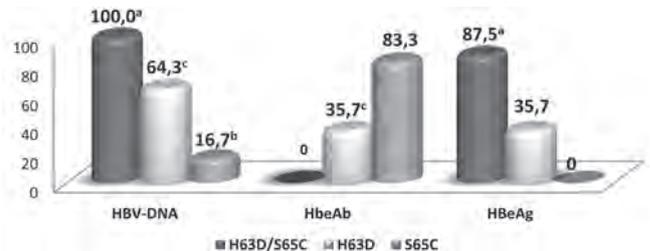


Рис. 3. Маркерный профиль ХГВ у детей с СПЖ в зависимости от фенотипов HFE, %: a, b, c – достоверность различий между исследуемыми группами a – I/II; b – I/III; c – II/III ($p < 0,05 - 0,01$)

Таблица 3

Распределение фенотипов гена HFE в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ

Легкая КНТ > 0,5 n = 26 (I)			Средняя КНТ < 0,5 n = 19 (II)			Тяжелая КНТ < 0,2 n = 15 (III)		
H63D	S65C	H63D/S65C	H63D	S65C	H63D/S65C	H63D	S65C	H63D/S65C
26 ± 9,1	39,1 ± 10,1	0,0 ± 0,0 a	47,0 ± 10,6c	17,6 ± 9,2	26,0 ± 10,1c	0,0 ± 0,0 b	0,0 ± 0,0 b	100 ± 0,0 b

Достоверность различий между группами одноименных мутаций: ^a – I и II; ^b – I и III; ^c – II – III группами ($p < 0,05 - 0,001$).

этом HBeAg – маркер вирулентности вируса – выявлялся у большинства (87,5%) детей с сочетанной H63D/S65C-мутацией.

Таким образом, для детей, больных ХГВ с СПЖ, характерна высокая частота развития гетерозиготных мутаций гена HFE, фенотипическим проявлением которых явились S65C, H63D, H63D/S65C. Сопоставимость гетерозиготных сочетаний мутаций H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ характеризует взаимосвязанность выраженности патологических процессов в печени с молекулярно-генетическими механизмами, обуславливающими характер течения заболевания.

Выводы

1. Для детей, больных ХГВ с СПЖ, анализ фенотипического полиморфизма гена HFE выявил наличие трех точечных гетерозиготных мутаций: H63D, S65C и сочетанных вариаций H63D/S65C. Сопоставимость гетерозиготных сочетанных H63D/S65C-мутаций гена HFE с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ дает основание рассматривать данный фенотип гена HFE как фактор прогрессирования заболевания.

2. У детей, больных ХГВ с СПЖ, репликативная фаза HBV-вирусной инфекции зависит от носительства фенотипа HFE, где наиболее выраженная вирусная агрессия отмечается при сочетанной H63D/S65C-мутации с высокой вирусной нагрузкой HBV-DNA и высокой персистенцией HBeAg.

3. Особенности клинического течения ХГВ с СПЖ у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации гена HFE являются превалирование выраженных и прогрессирующих форм заболевания со стойким преобладанием синдромов: астеновегетативного, геморрагического, холестатического и выраженной гепатоспленомегалии. Информативными в диагностике СПЖ при ХГВ у детей являются такие условно-специфические симптомы, как ортостатические головокружения и эпителиальный синдром. При этом ведущими биохимическими показателями нарушения функционального состояния печени у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации явились такие синдромы, как цитолитический с развитием длительной гиперферментемии, холестатический и мезенхимально-воспалительный.

Литература

- Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.
- Лукина, Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина [и др.] // *Клиническая онкогематология*. – 2015. – № 4. – С. 355–361.
- WHO/Global hepatitis report; 2017.
- Bardou-Jacquet E. GNPAT variant associated with severe iron overload in HFE hemochromatosis. / E. Bardou-Jacquet [et al.] // *Hepatology*, 2015; 62 (6): 1917-1918.
- Munoz M. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. / M. Munoz [et al.] / *J ClinPathol*.- 2011; 64:281-286.
- Tandara L. Iron metabolism: current facts and future directions. / Tandara L. [et al.] // *BiochemiaMedica*.- 2012.- 22(3).-P.311-328.
- Тарасова, И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков : автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. / И.С.Тарасова. – 2013. – 67с.
- Warne C.D. HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. / C.D. Warne [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (4): 797-802.
- Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell *Lancet*. [et al.] // 2016; 388(10045): 706-716.
- Тарасова, Н.Е. Феррокинетика и механизмы её регуляции в организме человека / Н.Е. Тарасова [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2012. – № 1. – С.10 – 16.
- Волошина, Н.Б. Гемохроматоз – современное состояние проблемы / Н.Б. Волошина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – № 3. – С.107 – 112.
- Wood M.J. Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis / M.J. Wood [et al.] // *Liver International*. 2017; 37(9): 1382-1388.
- Bacon B.R. Diagnosis and management of management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. / Bacon B.R. [et al.] // *Hepatology*. 2011; 54: 328-343.
- Пальцев, И.В. Мутации гена HFE как фактор развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Пальцев [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2010. – С. 56.
- Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell, R.C. Seckington, Y. Deugnier [et al.] // *Lancet*. 2016; 388(10045): 706-716.
- Salama K. M. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. / K. M. Salama [et al.] // *OA Maced J Med Sci*. 2015 Jun 15; 3(2):287-292.
- Brissot P. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. / P. Brissot [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*.-2012; 1820:401-408.
- Moretti D. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. / D. Moretti [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 98 (2): 468-479.
- Лохматова, М.Е. Генетически обусловленные нарушения обмена железа / М.Е. Лохматова [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. – 2017. – № 3. – С. 83 – 91.
- Delatycki M.B. Reduced mortality due to phlebotomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. M.B. Delatycki [et al.] // *Journal of Hepatology*.2015; 63(1):282-283.
- Тулузановская, И.Г. Мутации в гене HFE, ответственном за наследственный гемохроматоз, у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова / И.Г. Тулузановская [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2018. – № 11. – С. 33 – 37.

22. Будневский, А.В. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа / А.В. Будневский [и др.] // *Hematology and Transfusiology*. — 2016. — № 61 (3). — С. 161–163.

23. Brissot P. Genetic hemochromatosis. / P. Brissot, T. Cavey, M. Ropert, P. Guggenbuhl [et al.] // *Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management*. Presse Med. — 2017. — V.46 (12) — P. 288–295.

24. Соловьева, А.В. Клинический случай наследственного гемохроматоза / А.В. Соловьева [и др.] // *Клинические наблюдения*. — 2018. — Т. 99, № 6. — С. 998–1003.

25. Кривошеев, А.Б. Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени / А.Б. Кривошеев [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Выпуск 182. — № 10. — С. 96–100.

26. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / V. Desmet [et al.] // *Р.Ж.Г.Г.К.* — 1995. — № 2. — С. 38–45.

27. Иноятова, Ф.И. Молекулярные механизмы нарушений транспортной системы метаболизма железа при рефрактерной анемии у детей с хронической вирусной патологией печени : информационное письмо / Ф.И. Иноятова [и др.]. — Ташкент, 2017. — 12 с.

28. Кондратова, М.А. Мутации в гене HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений / М.А. Кондратова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — № 145 (9). — С. 18–24.

29. Подзолков, В.И. Трудности диагностики наследственного гемохроматоза у больной с постгеморрагической анемией / В.И. Подзолков [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2019. — № 4. — С. 118–121.

References

1. Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.

2. Lukina E.A Iron metabolism is normal and pathological. / Lukina E.A. [et al.] // *Clinical Oncohematology*. — 2015. — No. 4. — S. 355-361.

3. Bardou-Jacquet E. GNPAT variant associated with severe iron overload in HFE hemochromatosis. / E. Bardou-Jacquet [et al.] // *Hepatology*, 2015; 62 (6): 1917-1918.

4. Munoz M. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. / M. Munoz [et al.] // *J ClinPathol*. 2011; 64:281-286.

5. Tandara L. Iron metabolism: current facts and future directions. / Tandara L. [et al.] // *BiochemiaMedica*.- 2012.- 22(3).-P.311-328.

6. Inoyatova F.I. Molecular mechanisms of disorders in the transport system of iron metabolism in refractory anemia in children with chronic viral liver disease. / F.I. Inoyatova [et al.] // *Information letter*. Tashkent — 2017.12 p.

7. Tarasova I.S. Development and scientific substantiation of screening for iron deficiency conditions in adolescents: author. diss. ... dr. honey. sciences. / I.S. Tarasova. — 2013.- 67s.

8. Warne C.D. HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. / C.D. Warne [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (4): 797-802.

9. Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell Lancet. [et al.] // 2016; 388(10045): 706-716.

10. Tarasova N.E. Ferrokinetics and mechanisms of its regulation in the human body. / N.E. Tarasova [et al.]. // *Journal of fundamental medicine and biology*.-2012. — No. 1. S.10-16.

11. Voloshina N.B. Hemochromatosis is the current state of the problem. / N.B. Voloshina [et al.] // *Therapeutic Archive*. — 2018; 03: S.107-112

12. Wood M.J. Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis. / M.J. Wood [et al.] // *Liver International*. 2017; 37(9): 1382-1388.

13. Bacon B.R. Diagnosis and management of management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. / Bacon B.R. [et al.] // *Hepatology*. 2011; 54: 328-343.

14. Paltsev I.V. Mutations of the HFE gene as a factor in the development of hemochromatosis in patients with chronic diffuse liver diseases. / I.V. Pal'tsev [et al.]. // *Problems of health and ecology*.-2010.-S.-56.

15. Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell, R.C. Seckington, Y. Deugnier [et al.] // *Lancet*. 2016; 388(10045): 706-716.

16. Salama K. M. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. / K. M. Salama [et al.] // *OA Maced J Med Sci*. 2015 Jun 15; 3(2):287-292.

17. Brissot P. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. / P. Brissot [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*.-2012; 1820:401-408.

18. Moretti D. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. / D. Moretti [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 98 (2): 468-479.

19. Lokhmatova M.E. Genetically determined disorders of iron metabolism. / M.E. Lokhmatova [et al.] // *Questions of hematology / oncology and immunology in pediatrics*. — 2017; No. 3; P.83-91.

20. Delatycki M.B. Reduced mortality due to phlebotomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. M.B. Delatycki [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2015; 63 (1): 282-283.

21. Tuluzanovskaya I.G. Mutations in the HFE gene responsible for hereditary hemochromatosis in patients with Wilson-Konovalov disease. / IG Tuluzanovskaya [et al.] // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2018. — No. 11. P.33-37.

22. A. Budnevsky. Erythroferone as an erythroid regulator of iron metabolism. / A.V. Budnevsky [et al.] // *Hematology and Transfusiology*. — 2016. -- 61 (3). S.161-163.

23. Brissot P. Genetic hemochromatosis. / P. Brissot, T. Cavey, M. Ropert, P. Guggenbuhl [et al.] // *Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management*. Presse Med. — 2017. — V.46 (12) — P. 288–295.

24. Solovyeva A.V. A clinical case of hereditary hemochromatosis. / A.V. Solovyeva [et al.] // *Clinical observations*. — 2018. Volume 99. -№6. S. 998-1003.

25. Krivosheev A.B. Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases. / A.B. Krivosheev [et al.] // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2020. — Issue 182. — No. 10. P.96-100.

26. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, determination of the severity and stage of the course / Desmet V., Gerber M., Hootnagle I. et al. // *R.Zh.G.G.K.*-1995.-№2.-С.38-45

27. Inoyatova F.I. Molecular mechanisms of disorders of the transport system of iron metabolism in refractory anemia in children with chronic viral liver pathology. / F.I. Inoyatova [et al.] // *Information letter*. Tashkent — 2017.12 p.

28. Kondratova M.A. Mutations in the HFE gene in patients with non-alcoholic fatty liver disease, features of metabolic disorders. / M.A. Kondratova [et al.] // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2017; 145 (9): 18-24.

29. Podzolkov V.I. Difficulties in diagnosing hereditary hemochromatosis in a patient with posthemorrhagic anemia. / IN AND. Podzolkov [et al.] // Therapeutic archive. — 2019. — 4.P.118-121.

Авторский коллектив:

Иноятова Флора Ильясовна — заведующая отделом гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, д.м.н., профессор, академик Российской академии медико-технических наук, академик Академии наук Республики Узбекистан; тел.: 998(71)228-78-27, 998(71)229-38-75, e-mail: hepar.child@yandex.ru

Кадырходжаева Хилола Маруфовна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: sshilola@mail.ru

Иногамова Гульноза Захиджановна — старший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: igz.science@yandex.ru

Икратова Нодира Анваровна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н. (PhD); тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: nodira.ikratova@yandex.ru

Абдуллаева Феруза Гафуровна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: fabdullaeva@yandex.com

Валиева Наргиза Кабилджановна — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; 998(71)228-78-27, e-mail: argizvalieva.yandex.ru

Ахмедова Акунда Хотамовна — старший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: akida_63@mail.ru