

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИНДРОМА ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Елена Александровна КУЛАГИНА, Светлана Арсентьевна КУРИЛОВИЧ, Владимир Николаевич МАКСИМОВ, Михаил Иванович ВОЕВОДА, Лилия Валерьевна ЩЕРБАКОВА, Игорь Вячеславович КУЛИКОВ

НИИ терапии СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования: изучение частоты синдрома перегрузки железом и полиморфизма генов HFE и ИЛ-1 β при хроническом гепатите С, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите и гепатитах смешанного генеза. **Материалы и методы:** у 120 пациентов с доказанным хроническим гепатитом (гепатитом С, стеатогепатитом, алкогольным гепатитом и гепатитом смешанного генеза) определяли содержание железа, ферритина, глюкозы в сыворотке крови, коэффициент насыщения трансферрина железом, а также полиморфизм генов HFE и ИЛ-1 β . **Результаты.** Мутантные аллели гена HFE (282Y и 63D) достоверно чаще ассоциируются с перегрузкой железом. Присутствие генотипа C282Y гена HFE с наибольшей частотой приводит к развитию фенотипических проявлений, характерных для гемохроматоза, в том числе нарушению углеводного обмена у 60% больных хроническими гепатитами разной этиологии ($p < 0,01$). У больных хроническими гепатитами, которые являются компаунд гетерозиготами C282Y/H63D гена HFE, развивается клиническая картина гемохроматоза. **Заключение:** Клинические проявления, обусловленные перегрузкой железом, при хронических гепатитах связаны с наличием мутаций в гене HFE, в большей степени у гетерозигот по C282Y. ТТ полиморфизм гена ИЛ-1 β ассоциирован с накоплением частоты нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: синдром перегрузки железом, полиморфизм генов HFE и ИЛ-1 β , хронический гепатит С, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный гепатит.

Болезни печени представляют одну из наиболее актуальных и серьезных проблем современного здравоохранения, учитывая их высокую распространенность и неуклонный рост в современном мире. Успехи современной терапии и прогноз хронических диффузных заболеваний печени определяются целым рядом средовых и генетических факторов [1,2]. Одним из неблагоприятных факторов является перегрузка железом. Разные авторы показывают частоту возникновения синдрома перегрузки железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени от 25 до 50%. Данная статистика весьма тревожна и требует детального изучения. Проспективные исследования последних лет доказывают, что учет внешних факторов прогрессирования поражения печени не может полностью объяснить значительную вариабельность клинического течения и исходов хронических гепатитов. Это предполагает существенное значение генетических факторов, в первую очередь, определяющих иммунный ответ хозяина. В настоящее время изучается несколько групп генетических факторов

[3], в том числе гены HFE, ИЛ-1 β . Имеющиеся результаты исследований, многие из которых проведены на недостаточном по объему клиническом материале, носят пока разрозненный и разноречивый характер [4].

При любом заболевании печени с синдромом перегрузки железом фенотипические признаки, характерные для гемохроматоза (сахарный диабет, меланодермия, гепатопатия и др.) могут встречаться в различных вариациях. Однако, строгой взаимосвязи между клиническими признаками перегрузки железом и генотипом нет [5]. Определенную роль, вероятно, играют сочетания аллельных вариантов генов с факторами внешней среды (вирус гепатита С, алкоголь, избыточное потребление жиров животного происхождения и простых углеводов), а также другие генетические факторы, модулирующие пенетрантность гена HFE, например полиморфизм генов цитокинов.

Дальнейшее изучение роли генетических факторов в совокупности с другими известными факторами прогрессирования, уточнение независимого значения каждого из факторов, преодо-

Кулагина Е.А. — канд.м.н., старш.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: kulagina@iimed.ru

Курилович С.А. — проф., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологии, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Максимов В.Н. — д.м.н., вед.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний e-mail: maximov@iimed.ru

Воевода М.И. — член-корреспондент РАМН, д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: vovoda@iimed.ru

Щербакова Л.В. — старш.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: rootnii@online.nsk.ru

Куликов И.В. — старш.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: rootnii@online.nsk.ru

ление имеющейся пока разрозненности и неречивости данных (особенно касающихся генетических факторов) позволит более достоверно прогнозировать течение хронических гепатитов.

Цель исследования. Изучение ассоциаций синдрома перегрузки железом и его фенотипических проявлений с полиморфизмом генов HFE и IL-1 β при хронических диффузных заболеваниях печени.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 120 больных хроническими гепатитами (гепатит С, алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты, гепатиты смешанной этиологии).

Критерии включения при формировании группы исследования: наличие хронического гепатита на 1, 2 и 3 стадиях, подтвержденного иммунологическими, вирусологическими, биохимическими, морфологическими методами. **Критерии исключения:** регулярные гемотрансфузии, наличие цирроза печени, отказ больного от участия в исследовании. Никто из обследуемых больных не получал препаратов железа и биологически активных добавок, содержащих железо.

Обследуемый не принимал пищу за 12 часов до забора крови. Кровь брали в положении сидя из локтевой вены в вакуумированные пробирки, отстаивали при температуре 20°C в течение 3 часов, после этого охлаждали до 4°C и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут.

Для постановки диагноза вирусный гепатит использовали современные тест-системы для диагностики вирусных инфекций (ИФА и ПЦР). Активность печеночных ферментов и уровень глюкозы, как и нарушение толерантности к углеводам, определяли традиционными аналитическими методами в сыворотке крови. У больных с сахарным диабетом в анамнезе и с уровнем глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л тест нарушения толерантности не проводили. Результаты теста интерпретировали по критериям ВОЗ (1999).

Кроме стандартной оценки функции печени, батифенантролиновым методом (наборами фирмы «Лахема», Чехия) определяли уровень сывороточного железа и общую железосвязывающую способность, затем рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом. Содержание ферритина измеряли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «Амерлайт» производства фирмы «Amersham» (Великобритания).

Определение генотипов HFE по полиморфным сайтам C282Y, H63D проведено в НИИ терапии СО РАМН всем пациентам по

методике, описанной Robert O. Wright с соавторами в 2004 году [6]. Часть исследований было выполнена в лаборатории молекулярных основ генетики животных ИЦиГ СО РАН н.с. Михайловой С.В.

Определение полиморфизма гена интерлейкин-1 β (C-511T) (IL-1 β) проведено в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН 40 больным по методике, описанной Moorchung N. с соавторами в 2007 году [7].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 11.5. Применяли стандартные статистические методы, включающие вычисление средних арифметических, стандартных отклонений ($M \pm SD$) и доверительных интервалов (95% CI). Достоверность различий определяли с помощью теста Манн-Уитни. Достоверность различий частот оценивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным комитетом по медицинской этике НИИ терапии СО РАМН, все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 120 больных хроническими гепатитами: гепатитом С — 85 человек, алкогольным гепатитом 34 человека, стеатогепатитом — 23 человека. 22 пациента имели гепатиты смешанной этиологии (алкоголь и вирус). Среди обследуемых больных преобладали мужчины — 75 человек, средний возраст пациентов — 47 ± 11 лет, достоверных различий по возрасту между мужчинами и женщинами не выявлено.

Средний уровень сывороточного железа в общей группе обследованных хроническими гепатитами составил $25,1 \pm 12,0$ мкмоль/л с большим разбросом значений (9,3–89,5 мкмоль/л), коэффициент насыщения трансферина (КНТ) — $39,9 \pm 21,3\%$ (8,5–100%). В том числе у мужчин содержание железа — $28,1 \pm 12,5$ мкмоль/л (10,0–89,5 мкмоль/л), у женщин — $20,3 \pm 9,3$ мкмоль/л (9,3–55,4 мкмоль/л) и КНТ — $44,9 \pm 22,4\%$ у мужчин и $31,7 \pm 16,5\%$ у женщин. Концентрация ферритина находилась в пределах $162,9 \pm 143,3$ нг/мл (6,8–987 нг/мл), в том числе у мужчин — $193,8 \pm 129,0$ нг/мл (1–631 нг/мл), у женщин — $112,7 \pm 152,5$ нг/мл (6,8–987 нг/мл). Достоверных различий в средних уровнях показателей железа при разной этиологии гепатитов не получено (**табл.1**).

При оценке корреляционных связей выявлена прямая высокодостоверная ($p < 0,01$) связь сывороточной концентрации железа с содержанием ферритина, коэффициентом насыщения

Таблица 1

Средние показатели обмена железа при разных нозологических формах гепатита

	ХГ С	АГ	НАСГ	СГ	АГ + ХГ С
Железо, мкмоль/л	25,9±12,9	27,8±14,4	21,5±7,8	25,5±12,6	29,4±16,0
Ферритин, нг/мл	176,4±153,7	178,9±113,2	118,6±109,3	157,6±115,1	204,3±120,8
КНТ, %	40,6±18,3	42,7±19,5	35,5±28,8	39,9±23,9	44,0±18,8

Примечание: здесь и в табл. 4: ХГ С — хронический гепатит С, АГ — алкогольный гепатит, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, СГ — алкогольный гепатит и неалкогольный стеатогепатит.

трансферрина железом и глюкозы у больных хроническими гепатитами, а также с наличием разных мутантных генотипов HFE и фенотипическими признаками синдрома перегрузки железом (меланодермия, нарушение углеводного обмена).

Выявлена также достоверная корреляционная связь ($p < 0,01$) между уровнем ферритина и присутствием мутантных аллелей 282Y и 63D, наличием фиброза печени, нарушением углеводного обмена и меланодермией у больных хроническими гепатитами. Необходимо отметить, что не было получено достоверной связи концентрации ферритина с синдромом цитолиза.

В анализ были включены следующие фенотипические проявления гемохроматоза: меланодермия (выявлена у 24% мужчин и 20% женщин), гепатомегалия и фиброз печени (почти у трети как мужчин, так и женщин), нарушения углеводного обмена (НУО), которые более часто выявлялись у женщин, чем у мужчин (в 26 и 17% случаев, соответственно) и биохимический синдром перегрузки железом (где соотношения были противоположными: у 26% мужчин и 16% женщин).

При изучении основных показателей обмена железа у больных хроническими гепатитами гиперферремия выявлена у 28% больных (25 мужчин и 9 женщин при средних уровнях железа $41,5 \pm 12,1$ и $36,0 \pm 9,0$ мкмоль/л), КНТ превышал нормативные значения у 18% пациентов (в среднем $59,6 \pm 4,5\%$), гиперферритинемия обнаружена в 44% случаев ($300,2 \pm 125,0$ нг/мл у мужчин и $192,1 \pm 196,2$ нг/мл у женщин).

Синдром перегрузки железом (сочетание гиперферремии и гиперферритинемии) обнаружен у 20% больных гепатитами (при среднем возрасте в этой подгруппе 49 ± 12 лет), что совпадает с результатами других исследователей. Средний уровень железа сыворотки у больных с перегрузкой железом составил $40,7 \pm 11,5$ мкмоль/л, ферритина — $267,1 \pm 184,5$ нг/мл, КНТ — $63,6 \pm 23,5\%$. При этом обнаружена достоверная ($p < 0,01$) связь между уровнем ферритина в сыворотке и глюкозы.

Меланодермия у больных хроническими гепатитами с синдромом перегрузки железом встречалась достоверно чаще, чем у пациентов без СПЖ: соответственно в 41,7 и 16% случаев ($p < 0,01$), а другие клинические признаки, ассоциированные с гемохроматозом, такие как нарушения углеводного обмена и гепатомегалия, не имели достоверных различий с общей группой больных с хроническими гепатитами.

При доказанной перегрузке железом наиболее часто выявлялся вирусный гепатит С (у 79% человек, в том числе в 29% случаев — в ассоциации с алкогольным гепатитом). Частота выявления стеатогепатита составила 12,5%. Суммарно (включая миксты) 37,5% пациентов имели алкогольный гепатит.

Для проверки предположения, что полиморфизм гена HFE может быть связан с повышенным накоплением железа у больных хроническими гепатитами, всем больным проведено генотипирование (C282Y, H63D).

Генотипы с мутантными аллелями гена HFE выявлены у 46 больных гепатитами (38,3%) при преобладании мужчин (70%). В частности, аллель C282Y обнаружен в гетерозиготном состоянии у 12 больных из 120 обследованных (11,7%), аллель H63D в гетерозиготном состоянии выявлен у 36 больных (30%). 4 пациента (3,3%) с хроническими гепатитами оказались компаунд гетерозиготными носителями C282Y/H63D гена HFE. Гомозиготных носителей мутантных аллелей гена HFE в общей группе не выявлено.

Средний уровень железа и ферритина при хронических гепатитах у мужчин носителей мутантных аллелей гена HFE оказался достоверно выше, чем у лиц с нормальными аллелями гена HFE (табл. 2).

Частота гиперферремии у больных хроническими гепатитами, имеющих мутантные аллели гена HFE, была также выше, чем у пациентов с нормальным генотипом (67,6 и 32,4% соответственно, $p < 0,01$), а частота гиперферритинемии существенно не различалась (49,1 и 50,1% соответственно). Не получено достоверных различий частот гиперфер-

Таблица 2

Показатели обмена железа в зависимости от выявления мутантных генотипов у больных хроническими гепатитами

	Мутантные генотипы HFE		Нормальные генотипы HFE	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Железо, мкмоль/л	32,3±15,1 *	24,5±12,6	24,5±8,7	17,9±5,8
Ферритин, нг/мл	224,6±149,4 *	159,4±235,7	168,4±104,6	86,9±69,5
КНТ, %	36,6±22,7	48,6±23,6	28,6±10,4	19,0±21,2

Примечание: здесь и в табл. 4: отличие от соответствующего показателя у пациентов с отсутствием мутантных генотипов достоверно: * — при $p < 0,05$.

Таблица 3

Частота фенотипических проявлений гемохроматоза при разных генотипах HFE у больных хроническими гепатитами

Генотип	СПЖ, %	Меланоз, %	Гепатомегалия, %	НУО, %
C282Y/H63D	50	67	67	50*
C282Y	42***	44	50	62,5**
H63D	36***	29	33	30

Примечание: отличие от соответствующего показателя у пациентов с отсутствием мутантных генотипов достоверно: *** — при $p < 0,01$, ** — при $p < 0,05$; * — имеется тенденция.

ритинемии в группах с разными генотипами HFE, возможно, в связи с повышением концентрации ферритина в результате некро-воспалительного процесса.

При дополнительном анализе каждого из мутантных аллелей гена HFE в отдельности была получена высокая степень достоверности различий показателей обмена железа в сравнении с группой с нормальным генотипом.

При анализе показателей обмена железа у компаунд гетерозиготных носителей C282Y/H63D гена HFE в сравнении с гетерозиготными носителями C282Y или H63D обнаружено значительное повышение уровней железа, КНТ и ферритина: средний уровень железа составил $50,5 \pm 26,5$ мкмоль/мл, ферритина — $366, \pm 413,7$ нг/мл, КНТ — $65 \pm 26\%$. Эти показатели достигали диагностических критериев для постановки диагноза «гемохроматоз»: (железо и ферритин сыворотки более двух норм, коэффициент насыщения ферритина железом более 60%) и статистически достоверных отличий (несмотря на малочисленность группы) при сравнении с одиночными гетерозиготами. Полученные результаты позволяют утверждать, что компаунд гетерозиготные носители C282Y/H63D гена HFE при хронических гепатитах имеют наибольшую перегрузку железом, что совпадает с данными других исследователей [8].

Анализ носителей мутантных генотипов C282Y и H63D выявил минимальную частоту фенотипических проявлений гемохроматоза у носителей генотипа H63D (табл. 3).

В ряде недавних зарубежных исследований [9] показано, что мутантный генотип C282Y гена HFE ответственен за развитие сахарного диабета (обнаружена высокая частота данного генотипа у больных сахарным диабетом 2 типа). Это подтверждает и полученная нами достоверно более высокая частота обнаружения нарушений углеводного обмена у носителей генотипа C282Y. Напрашивается вывод, что при выявлении нарушений углеводного обмена необходимо исключение синдрома перегрузки железом и гемохроматоза, что важно в практической деятельности не только гастроэнтеролога и терапевта, но и других специалистов (кардиолога, эндокринолога, ревматолога), ввиду полиорганности поражений при гемохроматозе.

В литературе по-прежнему имеются противоречивые данные литературы о взаимосвязи мутантных генотипов гена HFE с синдромом перегрузки железом [10]. Начиная исследование, мы предполагали, что мутантные генотипы гена HFE могли бы в значительной степени объяснить накопление железа у больных хроническими гепатитами [11, 12]. Действительно, у преобладающего числа больных хроническими гепатитами (у 67%) с синдромом перегрузки железом обнаружены мутантные генотипы гена HFE: у 21% — C282Y, у 54% — H63D, у 8,3% — C282Y/H63D. Однако, у трети больных с хроническими диффузными заболеваниями печени и синдромом перегрузки железом мутантных генотипов в гене HFE не выявлено.

Следует отметить, что патогенетические механизмы повреждения печени смешанной этиологии (алкогольно-вирусные поражения печени, ассоциация неалкогольного и алкогольного стеатогепатита) недостаточно изучены, что диктует необходимость накопления соответствующего клинического материала для изучения взаимного влияния факторов, вызывающих указанные патологические состояния. Нами были обследованы 22 пациента (из них 18 мужчин) с алкогольно-вирусным поражением печени. Средний уровень железа в этой группе больных составил $29,4 \pm 16,0$ мкмоль/л, ферритина — $204,3 \pm 120,8$ нг/мл, КНТ — $44,0 \pm 18,8\%$. Мутантные генотипы были выявлены в высоком проценте случаев (С282Y — у 9%, H63D — у 36%), что объясняет более высокую частоту фенотипических проявлений мутантных генотипов HFE при смешанной этиологии гепатитов (табл. 4).

Влияние различных патогенных факторов на печень может быть модифицировано генетически обусловленной активностью провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β [13,14]. При исследовании С-511Т полиморфизма гена ИЛ-1 β у больных хроническими гепатитами в общей группе генотип ТТ выявлен у 7,5%, СТ — у 40%, СС — у 52,5%. Средний уровень железа среди обследованных на полиморфизм гена ИЛ-1 β составил $21,2 \pm 9,2$ мкмоль/л, ферритина — $117,1 \pm 71,0$ нг/мл, КНТ — $34,9 \pm 8,5\%$, АЛТ — $1,3 \pm 0,8$ ммоль/л, глюкозы — $5,3 \pm 1,3$ ммоль/л. Средние значения показателей обмена железа, активность гепатитов и уровень глюкозы периферической крови при разных генотипах достоверно не различались. Однако, у гомозигот ТТ по С-511Т полиморфизму гена ИЛ-1 β выявлен самый низкий уровень железа и имеется тенденция к увеличению его концентрации у гомозигот СС, а уровень глюкозы имеет обратную зависимость: наибольшая концентрация выявлена при генотипе ТТ с тенденцией к уменьшению концентрации у гомозигот СС. При наличии синдрома перегрузки железом генотип СТ гена ИЛ-1 β выявлен у 33,3%, СС — у 66,7%, а генотип ТТ не выявлен.

Сахарный диабет выявлен у 22,5% обследованных на С-511Т полиморфизм гена ИЛ-1 β , с равной частотой при каждом генотипе (СС — в 33,3% случаев, СТ — в 33,3%, ТТ — в 33,3%). Гепатомегалия выявлена у 32,5% этой группы при следующем распределении генотипов: СС — у 53,8% человек, СТ — у 38,5%, ТТ — у 7,7%. Меланодермия выявлена лишь у одного пациента с генотипом СС. У больных с выявленным генотипом С282Y обнаружены в 50% случаев генотип СС и в 50% — СТ; у 64,3% носителей мутантного генотипа H63D обнаружен генотип СС, у 28,6% — генотип СТ, у 7,1% — генотип ТТ. Таким образом, в пилотном исследовании полиморфизма ИЛ-1 β мы не получили достоверных закономерностей, за исключением повышения доли генотипа ТТ при наличии у больных хроническим гепатитом сахарного диабета. Необходимо дальнейшее накопление материала.

Выводы

1. При хронических гепатитах различного генеза (HCV, алкогольный гепатит и неалкогольный стеатогепатит) частота синдрома перегрузки железом составляет 20%, а при гепатитах смешанной этиологии возрастает до 32%.

2. У больных хроническими гепатитами при наличии синдрома перегрузки железом (по сравнению с его отсутствием) наблюдается достоверно более высокая частота обнаружения мутантных генотипов HFE гена: 67% против 35% ($p < 0,01$), в т. ч. С282Y — 21% против 7% ($p < 0,05$), H63D — 54% против 25% ($p < 0,01$), С282Y/H63D — 29% против 16%.

3. Компаунд гетерозиготное носительство мутантных генотипов С282Y/H63D гена HFE у больных хроническими гепатитами ассоциировано с клинической картиной гемохроматоза. У носителей мутантного генотипа чаще развиваются нарушения углеводного обмена: у носителей С282Y в 60% случаев против 17% у не имеющих генотипа С282Y ($p < 0,01$).

4. Дополнительнымотягощающим фактором для нарушений углеводного обмена у больных хроническими гепатитами является алкоголь: у 34% пациентов, злоупотребляющих

Таблица 4

Фенотипические проявления генотипа HFE у больных с разными нозологическими формами поражения печени

	Гепатомегалия, %	Фиброз, %	Меланоз, %	НУО, %	СПЖ, %
ХГ С	25	24	26	15	22
АГ	42	55	30	34*	27
НАСГ	35	30	4	26	13
СГ	35	40**	20	26	21
АГ + ХГ С	32*	45,5	41*	23	32

Примечание: отличие от соответствующего показателя у пациентов с отсутствием мутантных генотипов достоверно: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

алкоголем, выявлены нарушения толерантности к углеводам и сахарный диабет против 15% при отсутствии злоупотребления ($p < 0,05$).

5. При генотипе Т-511Т гена ИЛ-1 β у больных хроническими гепатитами имеется тенденция к накоплению сахарного диабета.

Авторы выражают глубокую благодарность Михайловой С.В. за помощь и сотрудничество в изучении полиморфизма гена HFE.

Литература

1. Абдуллаев С.М., Целищева Ю.Д., Самоходская Л.М. и др. Генетические факторы агрессивного течения хронического гепатита С // Вестник РАМН. 2007. (1). 8–13.
2. Abdullaev S.M., Celischeva Yu.D., Samokhodskaya L.M. et al. Genetic factors of aggressive course of chronic hepatitis C // Vestnik RAMN. 2007. (1). 8–13.
3. Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // Hepatology. 2000. 31. 828–833.
4. Piperno A., Vergani, Malosio I. et al. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations // Hepatology. 1998. (28). 1105–1109.
5. Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. (2). 48–51.
6. Samokhodskaya L.M., Ignatova T.M., Abdullaev S.M. Prognostic value of allele variants of cytokines and hemochromatosis genes combination in patients with hepatitis C // Rossiyskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2007. (2). 48–51.
7. Lawrie W., Powell Hemochromatosis: the paradigm for population screening for genetic diseases // World Gastroenterology news. 2001. 6. 2–3.
8. Wright R.O., Silverman E.K., Schwartz J. et al. Association between hemochromatosis genotype and lead exposure among elderly men: the normative aging study // Environ. Health Perspect. 2004. 112. (6). 746–750.
9. Moorchung N., Srivastava A.N., Gupta N.K. et al. Cytokine gene polymorphisms and the pathology of chronic gastritis // Singapore Med. J. 2007. 48. (5). 447–454.
10. Adam P.C., Kertesz A.E., Valberg L.S. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene // Am. J. Med. 2001. 90. 445.
11. Kwan T., Leber B., Ahuja S. et al. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene // Clin. Invest. Med. 1998. 21. (6). 251–257.
12. Martinelli A.L., Franco R.F., Villanova M.N et al. Are hemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? // Acta Hematol. 2000. 102. 152–156.
13. Steindl P.E., Penner E., Ferenci P. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. 1999. 116. 127–134.
14. Hezode C., Cazeneuve C., Coue O. et al. Hemochromatosis Cys282Tyr mutation and liver iron overload in patients with chronic active hepatitis C // Hepatology. 1998. 27. 306.
15. Bahr M.J., Menuaway M., Boeker K.H. et al. Cytokine gene polymorphism and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Liver Int. 2003. 23. 420–425.
16. Promrat K., McDermott D.H., Gonzales C.M. et al. Association of cytokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C // Gastroenterology. 2003. 124. 352–360.

CLINICAL AND GENETIC INVESTIGATION OF FERRUM OVERLOAD SYNDROM AT CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Elena Aleksandrovna KULAGINA, Svetlana Arsent'yevna KURILOVICH, Vladimir Nikolaevich MAKSIMOV, Mikhail Ivanovich VOEVODA, Liliya Valeryevna SCHERBAKOVA, Igor Vyacheslavovich KULIKOV

Institute of Internal Medicine SB RAMS
175/1, Boris Bogatkov street, Novosibirsk, 630089

Objective: the aim of the study was to investigate the frequencies of HFE gene mutant alleles and gene polymorphism of IL-1 β and their association with Fe-overload syndrome (FOS) in HCV patients, alcoholic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. Materials and methods: in total, 120 patients with HCV, alcoholic hepatitis or non-alcoholic steatohepatitis were examined including measurement of serum Fe, ferritin, liver enzymes, glucose intolerance test and HFE and IL-1 beta polymorphisms. Results. FOS was found in 20% of chronic hepatitis patients; in this group mutant alleles of HFE gene were detected in 67%. Carbohydrate metabolism disturbances (CMD) in chronic hepatitis patients with C282Y allele was more frequent higher, than in patients with C282C allele (60% vs 17%, $p < 0,01$). Alcohol was associated with the highest frequency of CMD (34% vs 15%, $p < 0,05$). Conclusion. Polymorphism of HFE gene (C282Y or/and H63D) is associated with Fe-overload and carbohydrate metabolism disturbances in chronic hepatitis patients. TT genotype IL-1 β is associated with higher frequency of diabetes (tendency).

Key words: HCV, alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, iron overload, gene polymorphisms of IL- β and HFE.

Kulagina E.A. — scientific researcher, e-mail: kulagina@iimed.ru

Kurilovich S.A. — MD, PhD, professor, chief of the gastroenterology, e-mail: kurilovich@iimed.ru

Maximov V.N. — doctor of medical sciences, leading scientific researcher of genetics laboratory of Institute of Internal Medicine Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, e-mail: maximov@iimed.ru

Voevoda M.I. — doctor of medical sciences (MD, PhD), corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, director, e-mail: voevoda@iimed.ru

Scherbakova L.V. — scientific researcher, e-mail: rootnii@online.nsk.ru

Kulikov I.V. — scientific researcher, e-mail: rootnii@online.nsk.ru