

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Maqsad. Organizmning temir bilan to'yinish sindromi (TTS) og'irlik darajasiga qarab, refrakter yallig'lanish anemiyasi fonida kechayotgan surunkali gepatit B (SGB) bilan kasallangan bolalarda kasallikning klinik va laborator xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 7-18 yoshdagi surunkali gepatit B bilan kasallangan 60 nafar bola jalb qilindi. Barcha bemorlarda klinik, biokimyoviy, serologik, molekulyar-biologik va instrumental tekshiruvlar o'tkazildi. Virusologik verifikatsiya HBV markerlarini aniqlash maqsadida immunoferment tahlili (IFA) va polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usullari yordamida amalga oshirildi. Qon zardobida eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR) va ferritin (Ft) miqdori IFA usuli bilan aniqlandi. Temir bilan ortiqcha yuklanish sindromining og'irlik darajasi sTfR/log10Ft indeksini hisoblash orqali baholandi.

Natijalar. Refrakter yallig'lanish anemiyasi fonida kechayotgan surunkali gepatit B bilan kasallangan bolalarning 25% ida TTSning og'ir darajasi, 35% ida o'rta darajasi va 40% ida yengil darajasi aniqlandi. TTS og'irligi bilan surunkali gepatit B faolligi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi: TTSning og'ir darajasida kasallikning yaqqol va progressiv shakllari ishonchli darajada ko'proq uchradi. Shuningdek, sitolitik, xolestatik hamda mezenximal-yallig'lanish sindromlarining yanada yaqqol namoyon bo'lishi va HBV infeksiyasining replikativ fazasi yuqori chastotada kuzatildi.

Xulosa. Refrakter yallig'lanish anemiyasi bilan kechayotgan surunkali gepatit B ga chalingan bolalarda organizmning temir bilan to'yinish sindromi kasallikning og'irroq kechishi va yuqori virus faolligi bilan bog'liq bo'lgan noqulay prognostik omil hisoblanadi. Mazkur natijalar sTfR, ferritin (Ft) va sTfR/log10Ft indeksini klinik amaliyotda hisobga olish zarurligini asoslaydi.

Kalit so'zlar: surunkali gepatit B, refrakter yallig'lanish anemiyasi, bolalar, organizmning temir bilan to'yinish sindromi, sTfR; ferritin (Ft), sTfR/log10Ft indeksi.

SUMMARY

Objective. To study clinical and laboratory features of the course of chronic hepatitis B (CHB) in children with refractory anemia of inflammation, depending on the severity of iron overload syndrome (IOS).

Materials and methods. A total of 60 children with CHB and refractory anemia of inflammation aged 7-18 years were enrolled. All children underwent comprehensive clinical, biochemical, serological, molecular biological and instrumental examinations. Virological verification was performed using ELISA and PCR to identify HBV markers. The levels of soluble transferrin receptors (sTfR) and ferritin (Ft) were studied by ELISA. The severity of iron overload syndrome was assessed by calculating the sTfR/log10Ft index.

Results. Iron overload syndrome was diagnosed in 25% of children with CHB and refractory anemia, whereas moderate and mild IOS were detected in 35% and 40% of patients, respectively. A direct relationship was found between the severity of iron overload syndrome and the activity of CHB. Severe IOS was significantly associated with pronounced and progressive forms of the disease. These patients demonstrated more pronounced cytolytic, cholestatic and mesenchymal-inflammatory syndromes, as well as a higher frequency of the replicative phase of HBV infection.

Conclusion. Iron overload syndrome in children with CHB with refractory anemia of inflammation is an unfavorable prognostic factor associated with a more severe disease course and higher viral activity. These findings support the assessment of serum soluble transferrin receptors, ferritin and sTfR/log10Ft index as informative markers for evaluating the severity of iron overload and predicting disease progression.

Keywords: chronic hepatitis B, refractory anemia of inflammation, children, iron overload syndrome, soluble transferrin receptors, ferritin, sTfR/log10Ft index.

Несмотря на широкое внедрение вакцинации против гепатита В [10,15], хронические вирусные гепатиты у детей продолжают регистрироваться и остаются актуальной проблемой здравоохранения в нашей республике. Хронический гепатит В (ХГВ) ха-

рактеризуется прогрессирующим течением, сопровождается снижением качества жизни больных и может приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, существенно повышая риск неблагоприятных исходов [7,9]. Многочисленными

исследованиями, включая наши наблюдения, показано, что наличие сопутствующей патологии оказывает неблагоприятное влияние на клиническое течение ХГВ [1,2,5]. Среди сопутствующей патологии при ХГВ у детей является анемия воспаления, частота встречаемости которой, по нашим данным, достигает 94,6% [4,12]. При этом многолетние результаты наблюдений свидетельствуют, что терапия препаратами железа оказывается эффективной лишь у 39,2% больных, тогда как в 60,8% случаев – неэффективной, развивается рефрактерность к ферротерапии [3,13,14]. Указанные обстоятельства послужили основанием для изучения особенностей течения ХГВ у детей с рефрактерной анемией воспаления, сопровождающейся синдромом перегрузки железом (СПЖ). Известно, что СПЖ является одним из факторов, способствующих некровоспалительной активности, прогрессированию фиброза и патологического процесса в печени [6,8,11]. Особую клиническую значимость данной проблемы определяют сложности диагностики и лечения ХГВ на фоне рефрактерной анемии. Развитие СПЖ ассоциируется с более высокой частотой развития осложнений, влияющих на течение заболевания, качество жизни и показатели выживаемости больных. Кроме того, наличие перегрузки железом сопровождается снижением эффективности противовирусной терапии до 25,6-35%, что обуславливает необходимость поиска новых диагностических критериев и совершенствования лечебной тактики [3,13]. Несмотря на высокую клиническую значимость данной проблемы, взаимосвязь хронического гепатита В и синдрома перегрузки железом у детей остаётся недостаточно изученной, что определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-лабораторные особенности течения ХГВ у детей с рефрактерной анемией в зависимости от степени тяжести синдрома перегрузки железом организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 детей, больных ХГВ в возрасте от 7 до 18 лет, мальчиков 71,6%, девочек 28,3%. Диагноз ХГВ устанавливался на основании анамнеза, данных клинического, серологического, биохимического и инструментального обследования, с использованием общепринятых критериев диагностики степени активности патологического процесса в печени. Для сравнительного анализа обследованы 15 практически здоровых детей, составивших контрольную группу. На момент обследования средняя длительность заболевания составила $8,5 \pm 0,3$ года. У 58,3% детей активность патологического процесса была умеренной, у 41,7% – выраженной. Случаев с минимальной активностью ХГВ не было зарегистрировано. Клинические синдромы: астеновегетативный, диспептический, геморрагический, холестатический, внепечёночные проявления, гепатолиенальный, а

также условно-специфические для анемии воспаления симптомы оценивались по стандартизированному опросу и объективному осмотру. Биохимическое исследование крови включало определение уровня АлАТ, АсАТ, содержание белковых фракций, общего билирубина, ЩФ, ГГТП, фибриногена и протромбинового времени (ПТВ). Все перечисленные показатели определяли на биохимическом анализаторе cobas®6000 core с использованием наборов «human» (Германия). Белковые фракции определялись методом электрофореза на ацетат-целлюлозной пленке с использованием наборов «human» (Германия). Определение содержания фибриногена, протромбинового времени (ПТВ), проводили на аппарате Human Huma Clot Duo Plus с использованием наборов HNF, HNT-SI, HNA-EL (Германия). На гематологическом автоматическом анализаторе «Mindray» модели BC-5800 проводили общий анализ крови. Этиологическая верификация проводилась на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcorAb total, HCVAb методом ИФА с использованием наборов фирмы “ДНК-Технология” (Россия). Оценка репликативной активности проводилась методом ПЦР (HBV-DNA) с количественным определением вирусной нагрузки, с использованием тест-систем “Вектор-Бест” (Россия). Маркеры ферритин (Ft) и растворимый рецептор трансферрина (sTfR) в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов «Accu-Bind», США. Вычисление индекса $sTfR/\log_{10}Ft$ проводили по отношению растворимых рецепторов трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При распределении детей на группы использовались разработанные критерии оценки степени тяжести СПЖ, согласно которым выделены три степени в зависимости от показателей индекса $sTfR/\log_{10}Ft$: значения $> 0,5$ соответствовали легкой степени, значения от 0,2 – до 0,5 – средней степени, а значения $< 0,2$ – тяжелой степени СПЖ.

Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование печени и селезенки с доплерографией сосудов и эластометрией печени («Philips» «ClearVue 650», США). Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования с целью установления синдрома перегрузки железом, характерного для рефрактерного течения анемии воспаления у детей, больных ХГВ, представляло интерес определение маркеров феррокинетики: Ft и sTfR. Исследование содержания Ft и sTfR в сыворотке крови у детей, больных ХГВ на фоне РА выявило достоверное повышение Ft до $152,6 \pm 8,5$ нг/мл и снижение sTfR до $0,90 \pm 0,07$ мкг/мл ($p < 0,001$). В результате исследований мы пришли к выводу, что определение феррокинетических маркеров в диагностике РА было малоинформативным. Изучив данную

проблему, мы пришли к выводу о необходимости вычисления формулы по индексу $sTfR/\log_{10}Ft$ для выявления степени тяжести рефрактерной анемии, которое необходимо определять индивидуально каждому больному. Распределение детей по критериям индекса $sTfR/\log_{10}Ft$ показало, что у 24 (40%) детей диагностирована лёгкая степень СПЖ, при среднем значении индекса $0,650 \pm 0,02$. Средняя степень СПЖ выявлена у 21 (35%) ребёнка, значение индекса составило $0,332 \pm 0,02$, а тяжёлую степень СПЖ имели – 15 детей (25%), при среднем значении индекса $0,188 \pm 0,03$. Анализ показателей Ft и $sTfR$ в зависимости от степени тяжести СПЖ показал определённую тенденцию. По мере нарастания степени тяжести СПЖ выявлялась динамика повышения Ft до $125,4 \pm 5,6 \text{ ng/ml}$, $162,4 \pm 5,8 \text{ ng/ml}$ и $181,8 \pm 8,4 \text{ ng/ml}$ (при контроле $62,2 \pm 1,21 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$) и снижения растворимых рецепторов трансферрина до $1,36 \pm 0,04 \text{ mkg/ml}$, $0,73 \pm 0,03 \text{ mkg/ml}$ и $0,42 \pm 0,01 \text{ mkg/ml}$ (при контроле $1,38 \pm 0,02 \text{ mkg/ml}$, $p < 0,01$) соответственно. Сопоставительный анализ степени активно-

сти ХГВ и тяжести СПЖ выявил, что легкая степень СПЖ преимущественно регистрировалась у детей с умеренной активностью заболевания. Напротив, тяжёлая степень СПЖ чаще ассоциировалась с выраженной активностью ХГВ. При этом частота встречаемости умеренной и выраженной активности ХГВ при средней степени СПЖ составила 61,9% и 38,1% случаев соответственно, что достоверно подтверждало зависимость течения заболевания от степени тяжести СПЖ.

Изучение особенностей клинического течения ХГВ показало, что у детей с тяжелой степенью СПЖ (рис. 1) заболевание протекало достоверно тяжелее. Среди клинических синдромов ХГВ достоверно ($p < 0,05-0,001$) чаще регистрировались симптомы астеновегетативного (100%) и геморрагического (80%) синдромов, а также выраженная (свыше 5 см) гепатоспленомегалия (60,0%) с акцентом развития быстрого прогрессирования заболевания. Спленомегалия также чаще регистрировалась при тяжёлом СПЖ (100% против 71,4% и 41,7%, $p < 0,05-0,02$).

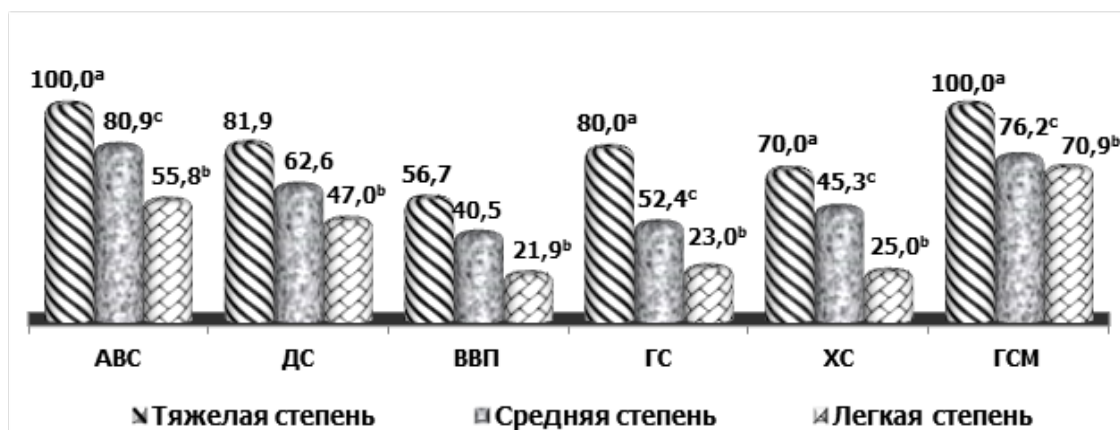


Рис. 1. Клинические синдромы ХГВ на фоне РА у детей в зависимости от степени СПЖ.

Примечание - Достоверность различий между группами: а - I и II; б - I и III; с - II и III ($p < 0,05-0,01$)
Синдромы: АВС – астеновегетативный; ДП – диспепсический; ВВП – внепеченочные признаки;
ГС – геморрагический; ХС – холестатический; ГСМ – гепатоспленомегалия.

Полученные данные биохимического исследования свидетельствовали о более глубоких нарушениях функционального состояния печени, у детей больных ХГВ с рефрактерным течением анемии. Все исследуемые показатели достоверно отличались от контрольных значений ($p < 0,05-0,001$). При этом независимо от степени СПЖ ведущими синдромами поражения печени являлись синдромы цитолиза с характерной длительной гиперферментемией (86,7%) и мезенхимально-воспалительный (93,3%). Полученные данные биохимического исследования подтвердили тяжесть течения ХГВ у детей с тяжелой степенью СПЖ (табл. 1). Внутригрупповой анализ показал закономерное нарастание показателей цитолиза, холестаза и диспротеинемии по мере увеличения тяжести СПЖ ($p < 0,001$).

Так, значения АЛАТ повышались до $160,5 \pm 12,0 \text{ U/l}$, что в 1,2 раза превышало показатель больных со средней степенью СПЖ ($140,5 \pm 8,1 \text{ U/l}$, $p < 0,001$) и в 1,4 раза детей с легкой степенью ($112,3 \pm 5,9 \text{ U/l}$, $p < 0,001$).

Такую же картину наблюдали в отношении АсАТ, который составил $128,8 \pm 9,5 \text{ U/l}$, $112,6 \pm 6,4 \text{ U/l}$ и $86,4 \pm 4,5 \text{ U/l}$ соответственно у детей I, II и III группы ($p < 0,001$).

При этом длительная гиперферментемия, сохраняющаяся на протяжении более 6 месяцев и не поддающаяся базисному лечению (рис. 2) на 20% и более, чаще отмечалась среди детей с тяжелой степенью СПЖ, из общей выборки пациентов это соответствовало 86,7% против 66,7% и 33,3% детей со средней степенью и легкой степенью СПЖ соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1

Биохимические показатели у детей, больных ХГВ с РА в зависимости от степени СПЖ

Показатели	Тяжелая степень СПЖ (I) n=15	Средняя степень СПЖ (II) n=21	Легкая степень СПЖ (III) n=24	Контроль
АлАТ, U/L	160,5±12,0* ^a	140,5±8,1* ^c	112,3±5,9* ^b	37,0±1,7
АсАТ, U/L	128,8±9,* ^a	112,6±6,4* ^c	86,4±4,5* ^b	25,0±1,1
Билирубин общий, мк-моль/л	49,8±3,7* ^a	36,7±2,1* ^c	29,1±1,5* ^b	14,8±0,7
ГГТП, ед/л	57,1±4,3* ^a	48,4±2,8* ^c	40,5±2,1* ^b	33,3±1,5
Щелочная фосфатаза, U/l	528,3±39,4* ^a	445,6±25,7* ^c	342,0±17,9* ^b	177,0±7,9
γ-глобулин, %	30,4±2,3* ^a	26,9±1,6* ^c	23,6±1,2* ^b	15,7±0,7
Альбумин, %	39,9±3,0* ^a	43,8±2,5* ^c	48,8±2,6* ^b	54,5±2,4
ПТВ, сек	18,7±1,4* ^a	15,6±0,9*	13,4±0,8* ^b	16,5±0,7
Фибриноген, г/л	1,7±0,1* ^a	2,1±0,1* ^c	2,4±0,1* ^b	3,51±0,2

Примечание: *- достоверность различий к показателям здоровых детей; a, b, c- достоверность различий между исследуемыми группами (a - I/II; b- I/III; c- II/III) соответствует достоверности от $p < 0,05-0,001$.

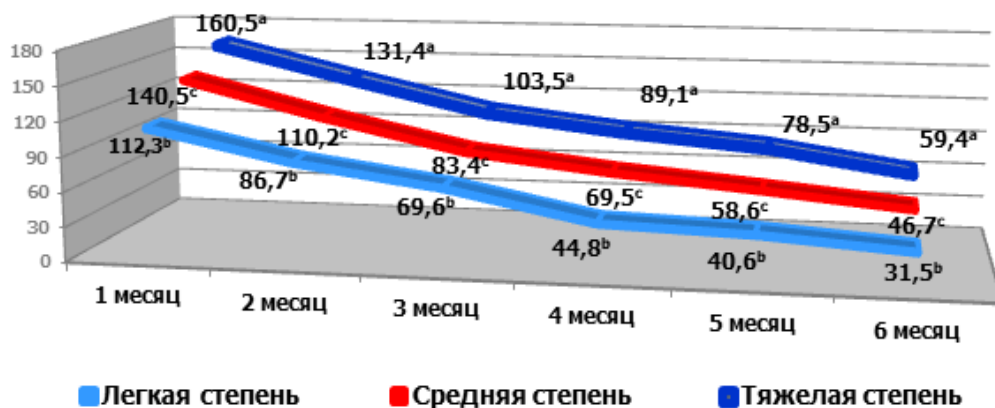


Рис. 2. Динамика АлАТ у детей, больных ХГВ на фоне рефрактерной анемии воспаления в зависимости от степени СПЖ, U/L.

Примечание - a, b, c- достоверность различий между исследуемыми группами (a - I/II; b- I/III; c - II/III) соответствует достоверности от $p < 0,05-0,001$

Анализ гемограммы выявил изменение характера анемии по мере нарастания степени тяжести СПЖ (табл. 2). Так, у детей с лёгкой степенью СПЖ анемия носила нормохромный характер, тогда как при тяжёлой степени СПЖ преобладала микроцитарная (66,7%) гипохромная (80%) анемия с гетерогенностью эритроцитов (80%). Индекс отношения объема

эритроцитов к ширине распределения эритроцитов - MCV/RDW закономерно снижался по мере нарастания тяжести СПЖ от 6,41 до 4,77 что указывало на нарастающие нарушения усвоения железа на уровне внутриклеточных метаболических процессов, $p < 0,05-0,001$.

Таблица 2

Показатели эритроцитарных индексов гемограммы в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ с РА

Показатель	Тяжелая степень СПЖ (I) n=15	Средняя степень СПЖ (II) n=21	Легкая степень СПЖ (III) n=24	Контроль
МНС, г/л	309,4±1,85* ^a	318,8±1,50* ^c	331,1±1,73* ^b	340,0±2,51
МСН, пг	27,3±1,51* ^a	34,5±0,40* ^c	32,8±0,26* ^b	32,5±1,77
MCV, фл	78,0±3,12	82,4±1,89	84,2±0,77	86,2±2,5
RDW, %	16,6±0,60* ^a	14,5±0,46* ^c	13,4±0,45* ^b	13,0±0,89
Индекс MCV/RDW	4,77±0,23* ^a	5,85±0,17* ^c	6,41±0,15* ^b	6,63±0,19

Примечание: - a, b, c- достоверность различий между исследуемыми группами a - I/II; b - I/III; c - II/III ($p < 0,05-0,01$).

Исследование маркерного профиля HBV у детей, больных ХГВ на фоне рефрактерной анемии показало (табл.3), что HBsAg выявлялся у большин-

ства больных независимо от степени тяжести СПЖ (84,7%, 87,5% и 83,4% соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 3

Маркерный профиль в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ с РА, %

Показатель	Тяжелая степень СПЖ	Средняя степень СПЖ	Легкая степень СПЖ
HBsAg	92,3±7,3	87,5±11,6	88,8±7,4
HBsAb	53,3±13,8	50,0±17,6	66,7±11,1
HBeAg	92,3±7,3a	62,5±17,1c	38,9±11,4b
HBeAb	23,1±11,6	37,5±17,1	33,4±11,1
HBcorAb	84,7±9,9	87,5±11,6	83,4±8,7
HBV-DNA	92,3±7,3a	62,5±17,1	55,6±11,7b

Примечание: - ^{a, b, c} - достоверность различий между исследуемыми группами
a - I/II; b - I/III; c - II/III ($p < 0,05-0,01$).

Частота выявления HBcorAb total также существенно не различалась между группами и встречалась практически с одинаковой частотой у 53,3%, 50% и 66,7% детей соответственно тяжелой, средней и легкой степени СПЖ ($p > 0,05$). Вместе с тем маркер активной репликации HBeAg достоверно чаще определялся у детей с тяжелой степенью СПЖ (92,3%) по сравнению со средней (62,5%) и легкой (38,9%) степенью ($p < 0,001$). Аналогичная зависимость получена и для HBV DNA: положительные результаты зарегистрированы у 92,3% детей при тяжелой степени против 62,5% и 55,6% при средней и легкой степени соответственно ($p < 0,001$). При этом, уровень вирусной нагрузки у детей с тяжелой степенью СПЖ достигал 107-108 копий/мл, что существенно превышало показатели при средней (105-106 копий/мл) и легкой (102-104 копий/мл) степени тяжести.

Таким образом, подавляющее большинство детей, больных ХГВ с рефрактерным течением анемии воспаления находились в репликативной фазе вирусной активности, выраженность которой обратно пропорционально коррелировала со степенью перегрузки железом организма, т.е. чем ниже уровень индекса $sTfR/log_{10}Ft$, тем выше вирусная агрессия, что трактовалось нами как негативный фактор в плане прогрессирования заболевания.

Подводя итог результатам сопоставительного анализа течения ХГВ в зависимости от степени перегрузки железом организма у детей можно заключить, что выраженность клинической симптоматики и функциональных нарушений печени значительно усугубляются дополнительным повреждающим фактором – перегрузкой железом, что в итоге создает длительный хронический стресс.

ВЫВОДЫ

• Развитие тяжелых форм перегрузки железом организма обуславливает пролонгирование клинико-биохимических синдромов заболевания и вирусной активности. В патогенетическом отношении эти изменения отражают вирус-индуцированные патологические стресс-реакции, в результате которых формируются повреждающие механизмы не только в печени, но и на уровне анемического процесса в

целом, определяющие развитие двух параллельных взаимоусугубляющих процессов.

• Особенности клинического течения ХГВ на фоне тяжелых форм синдрома перегрузки железом организма при РА является превалирование выраженных (100%) и прогрессирующих (100%) форм заболевания со стойким преобладанием астеновегетативного (100%), геморрагического (80%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (60%).

• Биохимические нарушения при ХГВ с РА у детей на фоне тяжелой степени синдрома перегрузки железом организма характеризуются глубокими нарушениями функционального состояния печени. При этом, ведущими биохимическими показателями поражения печени являются синдромы: цитолиза (100%) с характерной длительной гиперферментемией (86,7%) и мезенхимально-воспалительный (93,3%).

• У детей, больных ХГВ с РА репликативная фаза вирусной активности напрямую зависит от степени тяжести перегрузки железом организма, при тяжелой степени СПЖ нарастает вирусная агрессия, что трактуется как негативный фактор в плане прогрессирования заболевания.

• Особенности клинического проявления легкой степени СПЖ у детей, больных ХГВ с РА является нормоцитарная нормохромная анемия, которая по мере увеличения выраженности синдрома перегрузки железом претерпевает изменения метаболизма железа до состояния микроцитарной гипохромной анемии, что трактуется как неблагоприятный фактор в плане прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э.З., Северов М.В., Северова М.М. Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом // Гастроэнтерология. – 2014. – №2. – С. 69-74. <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-gepatit-s-i-sindrom-peregruzki-zhelezom>
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. Метаболизм железа у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне противовирусного лечения // Журнал инфектологии. – 2009. – № 1. –

- C. 41-48. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-1-41-48>
3. Иноятлова, Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З. и др. Информативность маркеров метаболизма железа в дифференциальной диагностике анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией // Журнал Инфектологии. – 2020. – Т.12. – №5. – С.40-46. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-40-47>
 4. Иноятлова, Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З. и др. Особенности течения хронического гепатита В у детей при рефрактерной анемии в зависимости от механизмов цитокиновой регуляции // НПЖ «Nazariy va Klinik Tibbiyot Jurnal», – 2025. – №6. – С.72-77
 5. Смирнов, О. А. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных / О. А. Смирнов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 100-106. – URL: cyberleninka.ru.
 6. Стельмах В.В., Козлов В.К., Самусенко И.А. Вторичные гепатосидерозы при хронических заболеваниях печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2026; 36(2). – С. 59-70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-1890-5292>
 7. Chan S.L., Wong V.W., Qin S. Infection and cancer: the case of hepatitis B // J ClinOncol. – 2016. – Vol 34. – P. 83-90. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5724 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578611/>
 8. Deugnier Y., Turlin B. Pathology of hepatic iron overload // World. J. Gastroenterol. – 2007;13(35):4755-60. doi: 10.3748/wjg. V 13.i35.4755.
 9. EASL Clinical Practice Guidelines On Non-Invasive Tests For Evaluation Of Liver Disease Severity And Prognosis- 2020 Update. J Hepatol. 2021:S0168-8278(21)00398-6. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)00398-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)00398-6/fulltext)
 10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J. Hepatol. – 2025. – 83(2). – P. 502-583.
 11. Furutani T., Hino K., Okuda M. et al. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein // Gastroenterology. 2006; 130:2087-2098. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.060
 12. Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z. Pathogenesis and clinical features of anemia of inflammation in children, during chronic HBV infection // European Science Review. – Austria. – №10-11. – 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.20534/ESR16-9.10-89-93>
 13. Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z., et al. Regulation of hepcidin-25 transcription in cases of refractory anemia in children with chronic HBV infection. // Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases. ISSN 1001-939. 2025, 232-239. <https://zhldwszyb.cn/wp-content/uploads/2025/12/232-239.pdf>
 14. Inoyatova F.I. The role of anemia of inflammation in the course of chronic HBV infection in children. / Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z., et al // HSPI Journal of advance pediatrics and child health 2689-9817 Vol.8 №2(2025) P.018-022 <https://doi.org/10.29328/journal.japch.1001074>
 15. World Health Organization. Global hepatitis report, 2024. Geneva: WHO; 2024 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
-