

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

Ф.И. Иноятова, Н.А. Икрамова, Г.З. Иногамова, Х.М. Кадырходжаева, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан

### The informativity of the markers of iron metabolism in the differential diagnosis of anemia of inflammation in children with chronic HBV infection

F.I. Inoyatova, N.A. Ikramova, G.Z. Inogamova, Kh.M. Kadyrkhodzhayeva, F.G. Abdullayeva, N.K. Valiyeva, A.Kh. Akhmedova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

#### Резюме

*Цель:* оценить диагностическую значимость маркеров метаболизма железа в течении анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей.

*Материалы и методы:* обследовано 148 детей с хронической HBV-инфекцией. У 140 детей выявлена анемия воспаления, из них 60,7% с рефрактерным (РА), 39,3% с нерефрактерным (нРА) вариантом течения. Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе. Вирусологическую верификацию HBV проводили методом ИФА и ПЦР. Методом ИФА определяли гепсидин-25, сывороточное железо, ферритин (Ft), трансферрин (Tf), растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR), провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6). Вычислялся индекс sTfR/log<sub>10</sub>Ft.

*Результаты:* в ходе исследования детей с хронической HBV-инфекцией установлена высокая частота анемии воспаления – 94,6%, которая при РА характеризовалась нормоцитарным нормохромным течением, тромбоцитопенией и снижением тромбоцита, при нРА – микроцитарным гипохромным течением с анизцитозом эритроцитов. Несмотря на высокий воспалительный индекс, индуцированный HBV-вирусной репликацией, для детей с РА характерно снижение значений гепсидина-25 и трансферриновых параметров на фоне высоких значений ферритина, для нРА – повышение гепсидина-25 и трансферринового спектра на фоне сниженных значений сывороточного железа и ферритина.

*Заключение.* При хронической HBV-инфекции у детей в генезе развития анемии воспаления установлено два патогенетических варианта: «истинный» дефицит железа с раскладкой ферромаркеров по типу железозефицитной анемии, характерный для нРА, и перераспределительный дефицит железа по типу гемосидероза, свойственный для РА. Приоритетом в дифференциальной диагностике вариантов анемии воспаления является сопоставление параметров индекса sTfR/log<sub>10</sub>Ft (РА<1,0; нРА>2,0) с ориентировочным уровнем гепсидина-25: при РА<28,68ng/ml, при нРА>56,37ng/ml. Современная дифференциальная диагностика вариантов течения анемии воспаления позволяет исключить не-

#### Abstract

*Objective:* To assess diagnostic importance of iron metabolism markers in the progression of anemia of inflammation (AI) in children with chronic HBV infection.

*Materials and methods:* Among 148 examined children with chronic HBV infection 140 had AI, 60.7% of them with refractory (RA) and 39.3% with non-refractory (nRA) progression variant. Complete blood count was performed using hematologic automatic analyzer. Virologic verification of HBV was done by ELISA and PCR. ELISA was used to determine 25-hepcidin, serum iron, ferritin, transferrin, sTfR, IL-1, IL-6. The index sTfR/log<sub>10</sub>Ft was calculated.

*Results:* Performing the examination of children with chronic HBV infection we determined high prevalence of AI, equal to 94.6%, which was characterized by normocyte normochromic progression, thrombocytopenia, thrombocrit decrease in case of RA, and microcyte hypochromic progression with erythrocyte anisocytosis in case of nRA. Despite the high inflammatory index induced by HBV viral replication, children with RA had characteristic decrease in 25-hepcidin and transferrin parameters with background high values of ferritin, while nRA was characterized by rise of 25-hepcidin and transferrin spectrum with low values of serum iron and ferritin.

*Conclusions.* In the genesis of AI in chronic HBV cases two pathogenic variants were determined: true iron deficiency with ferromarkers in the type of IDA characteristic for nRA and redistribution iron deficiency compliant to hemosiderosis characteristic for RA. Priority in the differential diagnosis of AI variants is given to the comparison of sTfR/log<sub>10</sub>Ft index parameters (RA<1.0; nRA>2.0) with reference level of 25-hepcidin<28,68ng/ml in case of RA, and >56,37ng/ml in case of nRA.

обоснованное назначение препаратов железа и способствовать снижению развития прогрессирующих форм хронической HBV-инфекции у детей.

**Ключевые слова:** хроническая HBV-инфекция, анемия воспаления, дети.

## Введение

Несмотря на проведение масштабной вакцинопрофилактики гепатита В, до настоящего времени проблема хронической HBV-инфекции у детей остается одной из актуальных проблем здравоохранения, сохраняя высокую медико-социальную значимость во всем мире [1,2]. Значимость хронической HBV-инфекции обуславливается сложностью патогенетических аспектов, тяжестью осложнений, недостаточной эффективностью лечения, что в совокупности способствует формированию тяжелых прогрессирующих форм (до 35%) и создает предпосылки рассматривать хронический гепатит В как «поставщика» грозных, по своей сути уже самостоятельных заболеваний — цирроза (8–20%) и рака печени (до 5,4%) [3–5]. При этом модифицирующими факторами прогрессирования патологического процесса в печени выступают различные состояния, которые, протекая в ракурсе сопутствующих заболеваний, обуславливают развитие двух и более взаимоусугубляющих процессов [6–8]. Существенное влияние на течение хронической HBV-инфекции оказывает анемия хронических заболеваний (АХБ) (D63.8). АХБ возникает при длительном течении различных хронических инфекционных, воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваний. В механизме развития АХБ было установлено, что ее инициируют провоспалительные цитокины, которые ингибируют секрецию эритропоэтина почками, угнетают дифференцировку и пролиферацию созревающих элементов эритроидного ростка, инициируют апоптоз гемопоэтических клеток-предшественников и эритрофагоцитоз. Поэтому сдвиги в метаболизме железа развиваются не только при инфекционных, но и при любых заболеваниях воспалительной природы. На этом основании данный вариант АХБ было предложено обозначать термином «anemia of inflammation — анемия воспаления» [9,10]. Согласно информационным источникам, вариация частоты анемии воспаления при хронической патологии печени находится в высоких пределах (72–95% случаев) и рассматривается как промултер некровоспалительной активности, фиброзирование и прогрессирования патологического процесса в печени [11–14]. Это можно поставить в причинную связь с общими медико-социальными проблемами, такими как недостаток должного внимания к лечению анемии (80%) или полное игнорирование (30%),

**Key words:** chronic HBV infection, anemia of inflammation, children.

несвоевременная диагностика (82,1%), частые рецидивы хронической HBV-инфекции (100%) и в отдельных случаях до 65% толерантность к лечению железосодержащими препаратами. В наших исследованиях у детей с хронической HBV-инфекцией анемия воспаления способствовала длительной вирусной репликации ( $8,2 \pm 0,2$  месяцев), прогрессированию заболевания (49,4%), подверженности к неблагоприятным исходам (47,8%) и ранней инвалидизации, что значительно снижало качество жизни больных детей [11]. Базируясь на данных фактах, а также учитывая небольшое количество современных научных исследований в этом направлении, изучение и решение проблемы анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией является актуальным.

**Цель исследования** — оценить диагностическую значимость маркеров метаболизма железа в течении анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей.

## Материалы и методы

Обследовано 148 детей с хронической HBV-инфекцией в возрасте от 7 до 18 лет. В ходе комплексного обследования детей установлена высокая частота анемии воспаления у 94,6% детей. Больные дети были распределены на 2 группы: 85 (60,7%) детей с рефрактерным вариантом (РА), у которых в анамнезе отмечалась резистентность к лечению ферропрепаратами (I группа), и 55 (39,3%) больных с нерепрактерным вариантом анемии воспаления (нРА), у которых отмечалась положительная динамика при лечении препаратами железа (II группа). В группе больных с РА было 57,8% детей с выраженной и 42,2% с умеренной активностью хронической HBV-инфекции. В группу с нРА вошли 72,4% детей с минимальной и 27,6% с умеренной активностью заболевания. Длительность заболевания составила  $6,83 \pm 1,1$  лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе «Mindray» модели BC-5800 (Китай). Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcAb — методом ИФА с использованием наборов «Human» (Германия). ПЦР-исследование для качественного и количественного определения HBV DNA проводили наборами «Gene Pak

RNAPCR test», ООО «Изоген» (Россия). Специальные методы исследования включали определение методом ИФА: биологически активной формы пептида гепсидина-25 («Enzima Immunoassay», США); трансферрина (Tf), растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR), ферритина (Ft), сывороточного железа и С-реактивного белка (СРБ) («Accu-Bind», США); провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) («eBioscience», Австрия). По отношению уровня sTfR к десятичному логарифму Ft вычислялся индекс  $sTfR/\log_{10}Ft$ . Повышение значения индекса  $sTfR/\log_{10}Ft > 2,0$  свидетельствует об истощении запасов железа в депо, а снижение индекса  $sTfR/\log_{10}Ft < 1,0$  — о перегрузке организма железом, при уровне индекса  $sTfR/\log_{10}Ft$  в пределах от 1–2 — о достаточном содержании железа в депо [15–17].

Ультразвуковое исследование печени, селезенки и желчных путей с доплерографией сосудов портальной системы проводилось на аппарате «Philips», «ClearVue 650» (США). Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением программы «Excel-2007», «Statistica 6.0» и вычислением t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Изучение гемограммы у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от вариантов течения анемии воспаления показало (табл. 1), что средние значения эритроцитов (RBC) и гемоглоби-

на (Hb) были снижены в рассматриваемых группах до  $3,9 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$  и  $110,9 \pm 0,64 g/l$  у детей с РА и до  $3,8 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$  и  $109,2 \pm 1,0 g/l$  у детей с нРА соответственно, при контроле —  $4,62 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$  и  $130,6 \pm 2,47 g/l$  ( $p < 0,001$ ).

При анализе эритроцитарных индексов гемограммы были получены различия, где изменялись морфологические характеристики эритроцитов и степень насыщения эритроцитов гемоглобином. Так, по параметру среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) у детей с нРА была выявлена гипохромная анемия, тогда как в группе детей с РА — нормохромная ( $p < 0,01$ ). Показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) у детей рассматриваемых групп был снижен относительно контроля ( $p < 0,001$ ), особенно среди больных с нРА (до  $318,4 \pm 1,7 g/l$ ). Анализ среднего объема эритроцитов (MCV) у детей на фоне нРА выявил микроцитарную анемию, со сниженными средними значениями до  $78,4 \pm 0,74 fl$  ( $p < 0,01$  к группе сравнения и контролю). В отличие от детей с нРА, для детей с РА была характерна нормоцитарная анемия  $82,5 \pm 0,55 fl$ . В параметрах анизоцитоза эритроцитов (RDW) отмечалась другая тенденция: если средние значения RDW повышались до  $14,8 \pm 0,17\%$  на фоне нРА ( $p < 0,01$ ), то у детей с РА — RDW практически не различались от контроля ( $p > 0,05$ ).

О патологии тромбоцитарного гомеостаза у детей с хронической HBV-инфекцией свидетельствовала нередко выявляемая тромбоцитопения.

Таблица 1

**Показатели гемограммы у детей с хронической HBV- инфекцией в зависимости от варианта течения анемии воспаления**

Показатель	Хроническая HBV-инфекция на фоне РА, n=85	Хроническая HBV-инфекция на фоне нРА, n=55	Контроль
RBC $\times 10^{12}/l$	$3,9 \pm 0,05^*$	$3,8 \pm 0,06^*$	$4,62 \pm 0,07$
Hb, g/l	$110,9 \pm 0,64^*$	$109,2 \pm 1,0^*$	$130,6 \pm 2,47$
Ht%	$32,5 \pm 0,29^*$	$33,5 \pm 0,47^*$	$38,3 \pm 0,56$
MCV, fl	$82,5 \pm 0,55^a$	$78,4 \pm 0,74^*$	
Микроцитарная	$75,4 \pm 0,44^*$ (34,1%)	$75,9 \pm 0,4^*$ (76,4%)	$86,2 \pm 0,67$
Нормоцитарная	$86,2 \pm 0,43$ (65,9%)	$85,6 \pm 1,0$ (23,6%)	
MCH, pg	$30,0 \pm 0,2^a$	$25,7 \pm 0,30^*$	
Гипохромная	$25,5 \pm 0,31^*$ (32,9%)	$24,9 \pm 0,21^*$ (85,5%)	$32,5 \pm 1,77$
Нормохромная	$30,4 \pm 0,05$ (67,1%)	$30,4 \pm 0,33$ (14,5%)	
MCHC, g/l	$319,0 \pm 1,5^*$	$318,4 \pm 1,7^*$	$340,0 \pm 2,51$
RDW, %	$13,8 \pm 0,15^a$	$14,8 \pm 0,17^*$	$13,0 \pm 0,89$
Гомогенный	$13,0 \pm 0,08$ (76,5%)	$13,4 \pm 0,1$ (36,4%)	(100%)
Гетерогенный	$16,3 \pm 0,22^{*a}$ (23,5%)	$15,7 \pm 0,1^*$ (63,6%)	
PLT, $10^9/l$	$107,460 \pm 4,05^* a$	$250,000 \pm 3,1^*$	$270,100 \pm 6,2$
MPV, мкм <sup>3</sup>	$9,0 \pm 0,08^* a$	$8,4 \pm 0,06$	$8,3 \pm 0,15$
PDW, %	$17,2 \pm 0,07^* a$	$16,2 \pm 0,08$	$15,97 \pm 0,08$
PCT, %	$0,10 \pm 0,01^* a$	$0,19 \pm 0,0^*$	$0,21 \pm 0,01$

Достоверность различий: \* — к группе контроля; <sup>a</sup> — между I и II группами ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

Изменения тромбоцитов часто возникают при хронических вирусных заболеваниях печени и могут способствовать усугублению кровоточивости слизистых и образованию экхимозов с развитием тяжелого геморрагического синдрома. Так, при сравнительном анализе средних значений тромбоцитов (PLT) обращало на себя внимание снижение его уровня у детей с РА до  $(107,460 \pm 4,05 \times 10^9/l)$ , что было в более чем 2,3 раза ниже аналогичного показателя детей с нРА и контрольных значений ( $p < 0,001$ ). Такую же картину наблюдали в отношении тромбоцрита (PCT), ( $p < 0,001$  к контролю). В параметрах среднего объема тромбоцитов (MPV) и анизацитоза тромбоцитов (PDW) у детей с РА отмечалось достоверное повышение средних значений до  $9,0 \pm 0,08$  мкм<sup>3</sup> и  $17,2 \pm 0,07\%$ , ( $p < 0,001$ ). В отличие от детей с нРА, данные показатели практически не различались с контрольными значениями ( $p > 0,05$ ).

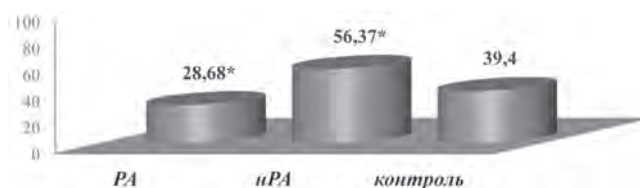
Таким образом, результаты сопоставительного анализа гемограммы у детей с хронической HBV-инфекцией позволили выявить при РА нормоцитарную (65,9%), нормохромную (67,1%) анемию, тромбоцитопению (91,7%) и снижение тромбоцрита (89,4%), тогда как при нРА – микроцитарную (76,4%), гипохромную (85,5%) анемию с гетерогенным анизоцитозом (63,6%). Выявленный характер изменений в общем анализе крови свидетельствовал о различии генеза развития вариантов течения анемии воспаления и предопределил дальнейший ход исследования – выяснение патогенетических механизмов развития с целью выявления диагностических аспектов.

Известно, что гепсидин синтезируется в гепатоцитах в виде 25 аминокислотного пептида (биологически активная форма) и является одним из основных гуморальных регуляторов метаболизма железа в организме. Транскрипцию mRNA гепсидина в гепатоцитах индуцируют провоспалительные цитокины через внутриклеточный JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) сигнальный путь [18–21]. В связи с этим следующим этапом явилось установ-

ление значимости провоспалительных цитокинов и пептида гепсидина-25 в формировании течения анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Так, изучение маркеров системного воспаления (IL-1, IL-6, СРБ) позволило установить высокий воспалительный индекс у обследованных больных (табл. 2).

Средний уровень IL-1 был повышен в обеих группах, но с большей выраженностью у детей с РА ( $9,81 \pm 0,63$  pg/ml против  $8,22 \pm 0,45$  pg/ml детей с нРА,  $p < 0,05$ , при контроле  $6,45 \pm 0,34$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Такая же картина высматривалась в отношении IL-6, где его уровень повышался до  $12,85 \pm 0,50$  pg/ml у детей с РА, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше показателей детей с нРА ( $9,20 \pm 0,43$  pg/ml) и контроля ( $7,75 \pm 0,75$  pg/ml), причем статистической разницы между последними не было установлено ( $p > 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечалась в показателях СРБ.

Учитывая высокие значения параметров провоспалительных цитокинов у детей с хронической HBV-инфекцией, следовало бы предположить выявление высоких значений пептида гепсидина-25 [22, 23]. Вопреки этому, динамика гепсидина-25 выявила неоднозначные результаты (рис.).



**Рис.** Уровень гепсидина-25 у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от вариантов анемии воспаления, ng/ml; \* – достоверность различий к группе контроля ( $p < 0,01$ )

Подавляющее большинство (91,7%) больных с РА имели низкий уровень гепсидина-25 ( $28,68 \pm 0,6$  ng/ml). Напротив, в группе детей с нРА у 81,9% средний показатель был высокий ( $56,37 \pm 1,6$  ng/ml при контроле  $39,4 \pm 6,5$  ng/ml,  $p < 0,01$ ). При этом обращало на себя внимание, что в группе РА более половины (57,8%) детей были с выраженной активностью хро-

Таблица 2

### Маркеры системного воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от варианта течения анемии воспаления

Показатель	Хроническая HBV-инфекция на фоне РА, n = 85	Хроническая HBV-инфекция на фоне нРА, n = 55	Контроль
IL-1, pg/ml	$9,81 \pm 0,63^* a$	$8,22 \pm 0,45^*$	$6,45 \pm 0,34$
IL-6, pg/ml	$12,85 \pm 0,50^* a$	$9,20 \pm 0,43$	$7,75 \pm 0,75$
СРБ, mg/l	$1,38 \pm 0,19^* a$	$0,71 \pm 0,06^*$	$0,37 \pm 0,10$

Достоверность различий: \* – к группе контроля; <sup>a</sup> – между I и II группами ( $p < 0,05 - 0,001$ ).



нической HBV-инфекции, тогда как в группе нРА — большинство детей (72,4%) с минимальной активностью заболевания. На наш взгляд, в случаях нРА это связано с сохранностью гепатоцитов и рассматривается как допустимый процесс в виде ответа повышения синтеза гепсидина-25 на воспалительный стимул, а в случаях РА, вопреки высокому воспалительному индексу, снижение уровня гепсидина-25 связано с усилением мезенхимально-воспалительных процессов в печени, накоплением свободных радикалов, что в целом приводит к несостоятельности рецепторных структур на мембранах гепатоцитов с развитием блока внутриклеточной регулирующей системы синтеза данного пептида, снижению компенсаторных возможностей организма и прогрессированию заболевания. Это также подтверждалось изучением уровня гепсидина-25 в зависимости от давности заболевания. Так, самые высокие средние значения данного показателя выявлялись среди детей с хронической HBV-инфекцией при давности заболевания до 3 лет ( $62,90 \pm 4,8 \text{ ng/ml}$ ). При давности заболевания от 3 до 5 лет средние значения уровня гепсидина-25 снижались до  $28,12 \pm 1,3 \text{ ng/ml}$ . Вместе с тем, самые низкие значения были выявлены при давности хронической HBV-инфекции свыше 5 лет, где средние значения показателя были снижены до  $16,47 \pm 0,6 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$  между сравниваемыми группами). Таким образом, при хронической HBV-инфекции у детей повышенный уровень гепсидина-25 в ранних периодах заболевания принимал тенденцию к снижению по мере увеличения патологического процесса в печени и давности болезни.

Принимая во внимание, что гепсидин-25 является основным регулятором метаболизма железа, в котором непосредственно участвуют ключевые представители феррокинетики (трансферрин, ферритин, трансферриновые рецепторы и т.д.), возникла дальнейшая необходимость расшифровки динамики данных маркеров у детей с хронической HBV-инфекцией на фоне анемии воспаления

[24–27]. Сравнительный анализ маркеров метаболизма железа выявил неоднозначность в параметрах (табл. 3).

Исследование сывороточного железа выявило его снижение у всех больных, особенно среди детей с нРА ( $p < 0,001$ ). При этом наиболее высокий уровень Ft оказался у больных с РА (в более чем 4,4 раза относительно группы детей с нРА и в 2,1 раза относительно контроля). В отличие от этого, уровень Tf у детей с РА был низкий ( $p < 0,01$ ). Наряду с этим, в изменениях sTfR отмечалась следующая тенденция. Если у детей с РА параметр имел приближенные значения к контролю и статистически не различался ( $sTfR - 1,34 \pm 0,02 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ,  $p > 0,05$ ), то в группе детей с нРА показатель был значительно повышен ( $sTfR - \text{до } 2,76 \pm 0,03 \text{ } \mu\text{g/ml}$ , при контроле  $sTfR - 1,38 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ). Согласно источникам информационной литературы, моноисследование маркеров Ft, Tf и sTfR обладает низкой информативностью в диагностике железодефицитных состояний [28]. Следовательно, для выявления точных запасов железа в организме при хронической HBV-инфекции у детей необходим метод, позволяющий дифференцированно подходить к диагностике анемии воспаления. Для оценки статуса железа у детей с хронической HBV-инфекцией мы использовали расчетный показатель — индекс  $sTfR/\log_{10}Ft$ , изменения которого отражают уровень запасов железа в организме [29]. Так, в наших исследованиях оценка индекса свидетельствовала о том, что дети на фоне нРА имели истинный дефицит железа (индекс  $sTfR/\log_{10}Ft - 2,237 \pm 0,18$ , в то время как больные с РА имели перераспределительный дефицит железа (индекс  $sTfR/\log_{10}Ft - 0,904 \pm 0,02$ ), свидетельствующий о перегрузке железом организма (при контроле  $sTfR/\log_{10}Ft - 1,45 \pm 0,030$ ,  $p < 0,001$ ). Факт диагностической значимости данного показателя феррокинетики подтверждался высокой чувствительностью (81%) и специфичностью (83%) индекса  $sTfR/\log_{10}Ft$  (табл. 4.).

Таблица 4

Таблица 3

#### Феррокинетические маркеры у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от варианта течения анемии воспаления

Показатель	Хроническая HBV-инфекция на фоне РА, n=85	Хроническая HBV-инфекция на фоне нРА, n=55	Контроль
Сывороточное железо, мкмоль/л	$8,49 \pm 0,117^{*a}$	$5,22 \pm 0,07^{*}$	$15,4 \pm 0,86$
Ft, ng/ml	$130,8 \pm 1,93^{*a}$	$29,9 \pm 1,41^{*}$	$62,2 \pm 1,21$
Tf, mg/dl	$162,2 \pm 0,90^{*a}$	$355,0 \pm 1,48^{*}$	$275,6 \pm 4,4$
sTfR, $\mu\text{g/ml}$	$1,34 \pm 0,02^a$	$2,76 \pm 0,03^{*}$	$1,38 \pm 0,02$

Достоверность различий: \* — к группе контроля; <sup>a</sup> — между I и II группами ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

**Информативность показателей феррокинетики при хронической HBV-инфекции у детей [27]**

Показатель	Чувствительность	Специфичность
Ft, ng/mL	59%	93%
sTfR, $\mu\text{g/mL}$	86%	49%
Индекс sTfR/ $\log_{10}\text{Ft}$	81%	83%

Определение уровня сывороточного Ft в крови характеризовалась довольно низкой чувствительностью — до 59%, но высокой специфичностью — 93%. Так же, как и определение в сыворотке, sTfR показало относительно высокую чувствительность (до 86%), но низкую специфичность (до 49%), в связи с чем последние показатели отличались более низкой информативностью по отношению к индексу sTfR/ $\log_{10}\text{Ft}$ .

Таким образом, мы пришли к выводу, что у детей с хронической HBV-инфекцией на фоне анемии воспаления для установления дефицита железа истинного либо накопительного генеза необходимо вычисление индекса sTfR/ $\log_{10}\text{Ft}$ . Выявленные приоритеты в генезе развития и дифференциальной диагностике анемии воспаления с позиций изучения уровня пептида гепсидин-25 и феррокинетических маркеров служат научно обоснованной базой для создания лабораторной основы диагностики анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией. Результаты сопоставительного анализа проведенного исследования подчеркнули неоднозначность патогенетических аспектов развития анемии воспаления при хронической HBV-инфекции у детей и предопределили направление для дальнейшего углубленного изучения данного вопроса, в частности, изучение молекулярных механизмов патогенеза развития РА, а также создали предпосылки для разработки патогенетически обоснованных схем терапии и совершенствования принципов лечения.

**Заключение**

При хронической HBV-инфекции у детей в генезе развития анемии воспаления установлено два патогенетических варианта: «истинный» дефицит железа с раскладкой ферромаркеров по типу железодефицитной анемии, характерный для нРА, и перераспределительный дефицит железа по типу гемосидероза, свойственный для РА. Приоритетом в дифференциальной диагностике вариантов анемии воспаления является сопоставление параметров индекса sTfR/ $\log_{10}\text{Ft}$  (нРА $>2,0$ ; РА $<1,0$ ) с ориентировочным уровнем гепсидина-25: при РА $<28,68\text{ng/ml}$ , при нРА $>56,37\text{ng/ml}$ . Своевременная дифференциальная диагностика вариантов течения анемии воспаления позволяет ис-

ключить необоснованное назначение препаратов железа и способствовать снижению развития прогрессирующих форм хронической HBV-инфекции у детей.

**Литература**

1. Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.
2. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370–398.
3. Учайкин, В.Ф. Инфекционная гепатология / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. — М.: ГЕОТАР-медиа, 2012. — 640 с.
4. Gish R.G. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. / R.G. Gish [et al.] // *Antiviral Res* 2015;121:47-58.
5. WHO/Global hepatitis report; 2017.
6. Авдеева, М.Г. Особенности эритроцитарного звена гемограммы у больных хроническим гепатитом С вне этиотропного лечения и на фоне комбинированной противовирусной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином / М.Г. Авдеева [и др.] // *Инфекционные болезни*. 2013 — Т.11, № 4. — С.12–18.
7. Жданов, К.В. Метаболизм железа у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне противовирусного лечения / К.В. Жданов [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2009. — № 1. — С. 41–48.
8. Сафонова, М.В. Анемии при хронических диффузных заболеваниях печени / М.В. Сафонова, И.В. Козлова, А.Г. Новосельцев // *Казанский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 92, № 6. — С. 883–887.
9. Смирнов, О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепсидин и его место в системе врожденного иммунитета / О.А. Смирнов // *Р.Ж.Г.Г.К.* — 2010. — №5. — С.10–15.
10. Смирнов, О.А. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных / О.А. Смирнов, О.Н. Смирнова // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2016 — Т.8, № 3. — С. 100–106.
11. Иноятова, Ф.И. Подходы к диагностике и лечению анемии воспаления у детей с хронической вирусной патологией печени / Ф.И. Иноятова [и др.]. — Ташкент, 2015. — 48 с.
12. Toima S. Role of hepcidin in anemia of chronic hepatitis C patients. / S.Toima [et al.] // *Journal of American science*. 2010.-№6 (12). P.145-154.
13. Tsochatzis E. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. / E. Tsochatzis [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. 2010 — 17. P-800–806.
14. Lin D. Decreased serum hepcidin concentration correlates with brain iron deposition in patients with HBV related cirrhosis / D.Lin [et al.] // *Plos one*. V 8. Issue 6 5551. P.1-9.
15. Punnonen K. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency / K. Punnonen [et al.] // *Blood*, Vol 89, No 3 1997: pp 1052-1057.
16. Милованова, С.Ю. Анемии при острых и хронических заболеваниях печени / С.Ю. Милованова [и др.] // *Клиническая гепатология*. — 2006. — № 2. — С. 16–22.
17. Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease a case-control study. / Oustamanolakis P. [et al.] // *Annals of gastroenterology*. 2011;24:108-114.
18. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. / C. Camaschella // *ASH Education Program Book*. 2013; 1: 1-8.

19. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood research*. 2013; 48(1):10-15.
20. Wrighting D. Interleukin 6 induces hepcidin expression through STAT3 / D. Wrighting, N. Andrews // *Blood*. — 2013. — V.108. — P.3204-3209.
21. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. / T. Ganz // *Blood*. — 2011; 117 (17) :4425-4433.
22. Ganz T. Hepcidin and disorders of iron metabolism / T. Ganz, E. Nemeth // *Annu Rev Med*. 2011; 62:347-360.
23. Knutson M. D. Iron sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption / M. D. Knutson // *Annu Rev Nutr*. — 2010. — №30. — P. 149-171.
24. Алиева, А.М. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях / А.М. Алиева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2017. — №1. — С. 21–26.
25. Мещерякова, Л.М. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение / Л.М. Мещерякова [и др.] // *Онкогематология*. — 2014. — № 3. — С. 67–71.
26. Рукавицин, О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О.А. Рукавицин // *Онкогематология*. — 2012. — Т. 5, № 4. — С. 296–304.
27. Саркисянц, Н.К. Патогенетическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С / Н.К. Саркисянц, Э.Г. Григорян // *Р.Ж.Г.Г.К.* — 2013. — № 3. — С. 56–59.
28. Балашова, Е.А. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Е.А. Балашова, Л.И. Мазур // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — № 4. — С. 31–36.
29. Skikne B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. / B.S.Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron [et al.] // *American journal of Hematology*. 2011.-86:923-927.
10. Smirnov O.A. Anemia in chronic diseases and tumors: modern data about pathogenesis and perspectives in patients treatment. / O.A. Smirnov, O.N. Smirnova // *Herald of the Northwestern State Medical university named after I.I. Mechnikov*. 2016. — V.8. №3. S.100-106.
11. Inoyatova F.I. Approaches to the diagnosis and treatment of anemia of inflammation in children with chronic viral liver disease. / F.I. Inoyatova [et al.] // *Guidelines*. Tashkent 2015 p.48.
12. Toima S. Role of hepcidin in anemia of chronic hepatitis C patients. / S.Toima [et all.] // *Journal of American science*. 2010. — №6 (12). P.145-154.
13. Tsochatzis E. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. / E. Tsochatzis [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. 2010 — 17. P-800–806.
14. Lin D. Decreased serum hepcidin concentration correlates with brain iron deposition in patients with HBV related cirrhosis / D.Lin [et al.] // *Plos one*. V 8. Issue 6 5551. P.1-9.
15. Punnonen K. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency / K. Punnonen [et al.] // *Blood*, Vol 89, No 3 1997: pp 1052-1057.
16. Milovanova S.YU. Anemia in acute and chronic liver diseases. / S.YU.Milovanova [et al.] // *Clinical hepatology*. — 2006. — №2. — S. 16-22.
17. Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease a case-control study. / Oustamanolakis P. [et al.] // *Annals of gastroenterology*. 2011;24:108-114.
18. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. / C. Camaschella // *ASH Education Program Book*. 2013; 1: 1-8.
19. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood research*. 2013; 48(1):10-15.
20. Wrighting D. Interleukin 6 induces hepcidin expression through STAT3 / D. Wrighting, N. Andrews // *Blood*. — 2013. — V.108. — P.3204-3209.
21. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. / T. Ganz // *Blood*. — 2011; 117 (17) :4425-4433.
22. Ganz T. Hepcidin and disorders of iron metabolism / T. Ganz, E. Nemeth // *Annu Rev Med*. 2011; 62:347-360.
23. Knutson M. D. Iron sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption / M. D. Knutson // *Annu Rev Nutr*. — 2010. — №30. — P.149-171.
24. Aliyeva A.M. Ideas about the metabolism of iron in children in normal and infectious diseases. / A.M. Aliyeva [et al.] // *Children's infections*. 2017. — №1. S. 21-26.
25. Meshcheryakova L.M. The main mechanisms of regulation of iron metabolism and their clinical significance. / L.M. Meshcheryakova [et al.] // *Oncohematology*. — 2012. — Т.5 №3. S. 67-71.
26. Rukavitsin O.A. Topical issues of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases. / O.A. Rukavitsin // *Oncohematology*. — 2012. — Т.5 №4. S. 296-304.
27. Sarkisyants N.K. Pathogenetic significance of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C. / N.K. Sarkisyants, E.G. Grigoryan // *R.ZH.G.G.K.* 2013. — №3. S. 56-59.
28. Balashova E.A. Modern approaches to the diagnosis of iron deficiency anemia in children. / E.A. Balashova, L.I. Mazur // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. — 2015. — №4. — S 31-36.
29. Skikne B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. / B.S.Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron [et al.] // *American journal of Hematology*. 2011.-86:923-927.

## 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. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370–398.
3. Uchaykin V.F. Infectious hepatology. / V.F. Uchaykin // *Monograph, publishing company GEOTAR-media*. Moscow 2012. S. 640.
4. Gish R.G. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. / R.G. Gish [et al.] // *Antiviral Res*. 2015;121:47-58.
5. WHO/ Global hepatitis report;2017.
6. Avdeyeva M.G. Features of erythrocyte hemogram in patients with chronic hepatitis C outside of etiotropic treatment and on the background of combined antiviral therapy with pegylated interferons and ribavirin. / M.G. Avdeyeva [et al.] // *Infectious diseases*. — 2013. Т.11. — №4. S. 12-18.
7. ZHDanov K.V. Iron metabolism in patients with chronic viral hepatitis C against the background of antiviral treatment. / K.V. ZHDanov [et al.] // *Journal of infectology*. — 2009. — №1. S. 41-48.
8. Safonova M.V. Anemia in chronic diffuse liver diseases. / M.V. Safonova [et al.] // *Kazan Medical Journal*. 2011. — Т92 №6. S. 883-887.
9. Smirnov O.A. Iron-regulatory hormone of the liver hepcidin and its place in the innate immune system. / O.A. Smirnov // *R.Zh.G.G.K.* 2010. — №5. S. 10-15.

*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

*Икрамова Нодира Анваровна* – младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: nodira.ikramova@yandex.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

*Кадырходжаева Хилола Маруфовна* – младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: khilolakhadirhodjaeva@mail.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.; тел.: +998-71-228-78-27, e-mail: nargizvalieva.yandex.ru

*Ахмедова Акида 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