

Е.А Кулагина

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНОТИПА HFE У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С СИНДРОМОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Целью данного исследования явилось выявление связи клинических признаков гемохроматоза с полиморфизмом гена HFE у больных хроническим гепатитом С. Материалы и методы: у 70 пациентов с доказанным хроническим гепатитом С определялись содержание железа сыворотки, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина железом, ферритина сыворотки, глюкозы и генотипы HFE. Результаты: Мутантные аллели гена HFE (C282Y и H63D) достоверно чаще ассоциируются с перегрузкой железом (в 71% случаев против 32% без перегрузки) и с клиническими признаками гемохроматоза ($p < 0,05$) при хроническом гепатите С. Присутствие аллеля C282Y при хроническом гепатите С в большей степени связано с возникновением клинических признаков гемохроматоза, чем присутствие других аллелей гена HFE. У смешанных гетерозиготных носителей C282Y/H63D при хроническом гепатите С выявлена наибольшая частота фенотипических проявлений генотипа HFE (синдром перегрузки железом, клинические признаки гемохроматоза). Заключение: Фенотипические проявления генотипа HFE у больных хроническим гепатитом С связаны с наличием мутаций гена HFE, в большей степени C282Y.

Ключевые слова: хронический гепатит С, синдром перегрузки железом, полиморфизм гена HFE

Актуальность

С открытием в 1989 г. вируса гепатита С началось интенсивное изучение HCV инфекции. Неудовлетворенность результатами лечения хронического гепатита С (ВГС) объясняет поиск новых подходов для выбора эффективной терапии. В частности, особый интерес вызывает синдром перегрузки железом (СПЖ), поскольку отмечено его неблагоприятное влияние на течение ВГС [1, 2]. Избыточное накопление железа в печени может способствовать воспалительно-деструктивному повреждению, ускоряя прогрессирование до стадии цирроза и рака печени [3, 4]. Механизмы возникновения перегрузки железом при ВГС остаются до конца не изученными. Предполагается влияние на развитие этого синдрома наследственных нарушений обмена железа, в частности связанных с полиморфизмом гена, ответственного за развитие первичного гемохроматоза (HFE). Имеющиеся в настоящее время данные о распространенности мутантных аллелей гена HFE (C282Y, H63D, S65C) у больных ВГС достаточно разноречивыми [5]. Рядом авторов [6, 7, 8] отмечена их связь с возникновением синдрома перегрузки железом при данном заболевании и его про-

гнозом (прогрессирование до стадии фиброза). В других исследованиях эти утверждения отвергаются. Некоторые авторы признают частичное влияние полиморфизма гена HFE и предполагают необходимость воздействия дополнительных экзогенных факторов и, возможно, наличие других генов для развития синдрома перегрузки железом у больных хроническим вирусным гепатитом С [9]. В связи с этим дальнейшее накопление информации по данной проблеме представляется крайне актуальным как для понимания фундаментальных аспектов патогенеза ВГС, так и для совершенствования методов его диагностики и лечения.

Цель исследования. Выявление связи между синдромом перегрузки железом и фенотипическими проявлениями генотипа HFE у больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 70 больных хроническим гепатитом С.

Критериями включения при формировании группы исследования были наличие ВГС на 1-3 стадиях гепатита, подтвержденного иммунологическими, вирусологическими, биохимическими, морфологическими методами. Критериями исключения были регулярные гемотрансфузии, коинфекция вирусными гепатитами В и Д, нали-

Работа выполнена под руководством и при содействии члена-корр. РАМН, проф. М.И. Воеводы и д-ра мед. наук, проф., С.А. Курилович.

чие 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 минимум 12 часов до забора крови. Кровь брали в положении сидя из локтевой вены в вакуумированные пробирки, отстаивали при температуре 20 °С в течение 1-3 часов, после этого охлаждали до 4 °С и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут.

У всех больных выявлены суммарные антитела к рекомбинантному антигену вируса гепатита С в течение по крайней мере 6 месяцев (тест-система «РекомбиБест анти-ВГС-стрип»). Для обнаружения РНК HCV в сыворотке использовали качественную RT-PCR пробу (набор фирмы «Литех», Москва).

Активность печеночных ферментов и уровень глюкозы, как и тест нарушения толерантности к углеводам, определяли традиционными аналитическими методами.

Для выявления нарушений углеводного обмена выполняли модифицированную пероральную пробу на толерантность к глюкозе по методике, рекомендуемой ВОЗ (1999). Анализ капиллярной крови проводили натошак и спустя 120 минут после нагрузки (75 граммов глюкозы) глюкометром фирмы «Эймз» с использованием полосок «Глюкофилм». У больных с сахарным диабетом в анамнезе и с уровнем глюкозы натошак более 6,1 ммоль/л тест не проводили. Результаты теста интерпретировали по критериям ВОЗ (1999).

Кроме стандартной оценки функции печени, исследования включали определение батофенантролиновым методом (наборами фирмы «Лахема», Чехия) уровня сывороточного железа и общей железосвязывающей способности, затем рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ). Ферритин определялся иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Амерлайт производства фирмы «Amersham» (Великобритания).

Определение генотипов HFE по полиморфным сайтам C282Y, H63D, S65C было проведено с помощью рестрикционного анализа соответствующих ПЦР-продуктов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 10.0. Применяли стандартные статистические методы, включающие вычисление средних арифметических, стандартных отклонений ($M \pm SD$) и доверительных интервалов (95% CI). Достоверность различий для непараметрических показателей определялась с помощью тес-

та Манн-Уитни. Достоверность различий частот оценивалась с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при $p < 0,05$). Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 70 больных хроническим гепатитом С, из них мужчин — 40 человек (57%), средний возраст 46 ± 13 лет.

Все больные имели персистирующую HCV инфекцию, доказанную в течение по крайней мере 6 месяцев (ИФА и ПЦР диагностика).

Средний уровень сывороточного железа в общей группе обследованных хроническим гепатитом С составил $26,2 \pm 13,2$ мкмоль/л с большим разбросом значений (10,0-89,5 мкмоль/л), КНТ $40,7 \pm 17,4\%$ (13,5-100%). Концентрация ферритина находилась в пределах $174,6 \pm 158,5$ нг/мл (6,8-987 нг/мл), в том числе у мужчин — $204,1 \pm 132,2$ нг/мл (15-593 нг/мл), у женщин — $135,4 \pm 182,9$ нг/мл (6,8-987 нг/мл) при ВГС.

При корреляционной оценке выявлена прямая связь сывороточной концентрации железа с содержанием ферритина ($r = +0,336$, $p = 0,004$) и глюкозы ($r = +0,236$, $p = 0,049$) у больных ВГС.

Для сравнения клинических признаков гемохроматоза в общей группе больных хроническим гепатитом С были выбраны такие характеристики, как меланоз, гепатомегалия и фиброз печени, оценке также подлежали такие фенотипические проявления генотипа HFE, как нарушения углеводного обмена (НОУ), биохимический синдром перегрузки железом (Таблица 1).

Таблица 1

Фенотипические проявления генотипа HFE у больных хроническим гепатитом С (%)

Пол	ГМ	Фиброз	Меланоз	НОУ	СПЖ
Мужчины	27,5	22,5	35	12,5	25
Женщины	23	27	30	20	23

Примечание: ГМ — гепатомегалия, СПЖ — синдром перегрузки железом, НОУ — нарушение углеводного обмена

Достоверных различий по полу характерных для гемохроматоза признаков в общей группе больных хроническим гепатитом С получено не было.

Известно, что СПЖ чаще встречается при хроническом гепатите С, чем при других хронических заболеваниях печени, за исключением идиопатического гемохроматоза [10]. Предполагается, что вирус гепатита С использует железо в целях репликации. Однако причина избыточного накопления железа в организме при HCV-инфекции остается до конца не выясненной.

При изучении основных показателей обмена железа у больных хроническим гепатитом С гиперферремия выявлена у 33% больных ($40,6 \pm 13,4$

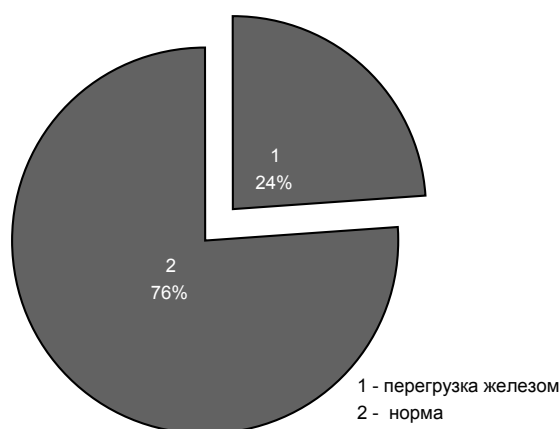


Рис. 1. Частота синдрома перегрузки железом при хроническом гепатите С в Новосибирске

мкмоль/л ($M \pm SD$), из них 65% мужчин), КНТ выше нормативных значений — у 36% ($M \pm SD$ 59,6 $\pm$ 14,5%), а гиперферритинемия — у 47% ($M \pm SD$ 273,9 $\pm$ 175,4 нг/мл, в частности у мужчин (61%) — 294,6 $\pm$ 128,6 нг/мл и 241,9 $\pm$ 232,5 нг/мл у женщин). Поскольку при хроническом гепатите С концентрация ферритина может быть изменена в результате деструктивно-воспалительного процесса, для повышения достоверности результатов исследования за синдром перегрузки железом принимали сочетание гиперферремии и гиперферритинемии (Рис. 1).

Синдром перегрузки железом обнаружен у 24% больных вирусным гепатитом С, что свидетельствует о высокой частоте данного синдрома среди обследованных больных и совпадает с результатами других исследователей (25-50%). Средний уровень железа сыворотки составил 39,2 $\pm$ 9,0 мкмоль/л, ферритина — 300,0 $\pm$ 210,1 нг/мл, КНТ — 57,5 $\pm$ 15,9%. Средний возраст больных с синдромом перегрузки железом составил 49 $\pm$ 9 лет. Доля имеющих перегрузку железом мужчин — 59%. В возрасте 40-49 лет синдром перегрузки железом выявлен чаще всего (42%). Обнаружена достоверная связь между уровнем ферритина в сыворотке и гликемией ($r=+0,643$, $p=0,005$) при хроническом гепатите С.

Для доказательства предположения, что полиморфизм гена HFE может быть связан с повышенным накоплением железа у больных хроническим гепатитом С, всем больным проведено генотипирование для выявления мутантных аллелей гена HFE.

Генотипы с мутантными аллелями гена HFE выявлены у 29 больных ВГС (41%) при среднем возрасте 48 $\pm$ 13 лет и преобладании мужчин (62%). В частности, аллель С282Y обнаружен в гетерозиготном состоянии у 7 больных из 70 обследованных (10%), у 20 больных (28,6%) выявлен в гетерозиготном состоянии аллель Н63D, у 5 человек — аллель S65C (17,2%). Гомозигот по мутантным аллелям гена HFE не выявлено (Таблица 2).

3 больных хроническим гепатитом С оказались смешанными гетерозиготными носителями С282Y+Н63D гена HFE.

Средний уровень железа, КНТ и ферритина при ВГС среди носителей мутантных аллелей гена HFE оказался не только выше (в 1,5 раза) при сравнении с группой с нормальными аллелями гена HFE, но и превысил нормальные значения. В частности, у 52% больных хроническим гепатитом С, имеющих мутантные аллели гена HFE, выявлена гиперферремия против 19,5% больных с нормальным генотипом и у 52% — гиперферритинемия против 44% соответственно.

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 хроническом гепатите С. В присутствии аллелей С282Y и/или Н63D показатели обмена железа у больных хроническим гепатитом С превышали нормативные значения, а при сравнении с больными с нормальным генотипом выявлены статистически значимые различия по всем показателям при наличии аллеля Н63D. В присутствии аллеля S65C при ВГС уровень ферритина был достоверно выше, но полученные значения не превысили нормативов.

Анализируя показатели обмена железа у компунд-гетерозиготных носителей С282Y+Н63D при

Таблица 2.

Общая характеристика больных хроническим гепатитом С в зависимости от выявления мутаций гена HFE

Показатели	Mut, n		C282Y, n		H63D, n		S65C, n	
	—	+	—	+	—	+	—	+
Мужчины	22	18	36	4	27	13	38	2
Женщины	19	11	27	3	23	7	27	3
Фиброз	8	9	13	4	11	6	17	-
ГМ	9	9	15	3	13	5	15	3
НОУ	4	7	7	4	6	5	11	-

Примечание: ГМ — гепатомегалия, НОУ — нарушение углеводного обмена

хроническом гепатите С, обнаружили повышение уровней железа, КНТ и ферритина в 2 раза при сравнении с соответствующими гетерозиготными носителями. Показатели обмена железа у компаунд-гетерозиготных носителей C282Y + H63D гена HFE при хроническом гепатите С достигали диагностических критериев для развития гемохроматоза [11] и имели статистически достоверные различия, несмотря на малочисленность группы. Полученные результаты позволяют утверждать, что компаунд-гетерозиготные носители C282Y + H63D гена HFE при хроническом гепатите С имеют наибольшую перегрузку железом, что не противоречит зарубежным исследованиям [12].

Анализ носителей мутантных аллелей C282Y и H63D также выявил наибольшую частоту фенотипических проявлений генотипа HFE при хроническом гепатите С у компаунд-гетерозиготных носителей C282Y+H63D и минимальную — у носителей аллеля H63D (Таблица 3).

Выявлена корреляционная связь между присутствием мутантного аллеля C282Y и наличием фиброза печени ($r=+0,255$, $p=0,033$) и НОУ ($r=+0,379$, $p=0,001$) у больных хроническим гепатитом С.

Анализ степени выраженности нарушений углеводного обмена при хроническом гепатите С у носителей мутантных аллелей гена HFE выявил высокую частоту нарушений углеводного обмена, в частности наличие сахарного диабета, в присутствии аллелей C282Y, H63D и C282Y+H63D (Таблица 4). Исключение составили носители аллеля S65C, не имевшие нарушений углеводного обмена при хроническом гепатите С.

В литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи мутантных аллелей гена HFE

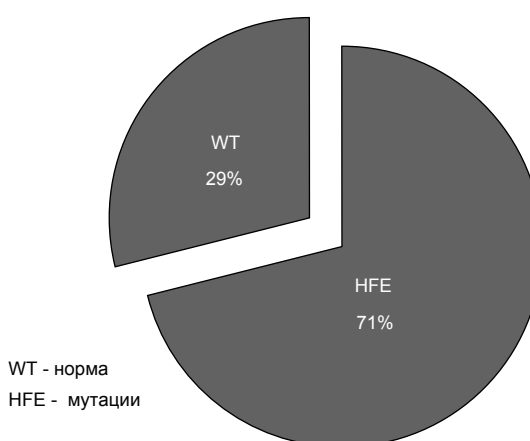


Рис. 2. Частота генотипов HFE у больных хроническим гепатитом С с перегрузкой железом в Новосибирске

с синдромом перегрузки железом при хроническом гепатите С. Начиная исследование, мы предполагали, что мутантные аллели гена HFE могли бы объяснить накопление железа у больных хроническим гепатитом С. Действительно, в данном исследовании у преобладающего числа больных хроническим гепатитом С с синдромом перегрузки железом обнаружены мутантные аллели гена HFE (71%): у 17% -C282Y, у 66% -H63D, у 17% — C282Y+H63D (Рис. 2).

С другой стороны, при выделении группы больных хроническим гепатитом С, имеющих мутантные аллели гена HFE, синдром перегрузки железом выявлен у 41% (то есть почти в 2 раза чаще, чем в общей группе больных ВГС (24%) и в 3,5 раза чаще, чем у больных с нормальным генотипом (12%)). Вероятность обнаружения мутантных аллелей при синдроме перегрузки железом у больных ВГС значительно возрастает (likelihood ratio = 8).

Среди мутантных аллелей гена HFE у больных хроническим гепатитом С с синдромом перегрузки железом отсутствовал аллель S65C, возможно это связано с небольшим числом наблюдений в нашем исследовании.

Распределение частот мутантных аллелей гена HFE у больных хроническим гепатитом С представлено на рисунках 3 и 4.

Полученные данные позволяют предполагать участие мутантных аллелей C282Y и H63D гена HFE в возникновении синдрома перегрузки железом у больных ВГС. Соответственно, мутантные аллели гена HFE (C282Y и H63D) необходимо рассматривать как фактор, способный ухудшить течение и прогноз хронического гепатита С.

Нарушения углеводного обмена при синдроме перегрузки железом выявлены у 41%, меланодермия — у 65%, гепатомегалия — у 29% больных хроническим гепатитом С. При этом такие клини-

Таблица 3

Частота фенотипических проявлений при разных генотипах HFE у больных хроническим гепатитом С (%)

Аллель	СПЖ	Меланоз	Гепатомегалия	НОУ
C282Y+H63D	67*	67	67	67*
C282Y	50*	50	25	50*
H63D	41	47	18	18

Примечание: * - $p<0,05$ между присутствием и отсутствием мутантных аллелей, гена HFE, СПЖ — синдром перегрузки железом, НОУ — нарушение углеводного обмена

Таблица 4

Частота нарушения углеводного обмена при разных генотипах HFE у больных хроническим гепатитом С (%)

НОУ	C282Y, %	H63D, %	C282Y+H63D, %	S65C, %
НТУ	50	33	50	-
СД	50	67	50	-

Примечание: НОУ — нарушения углеводного обмена, НТУ — нарушение толерантности к углеводам, СД — сахарный диабет

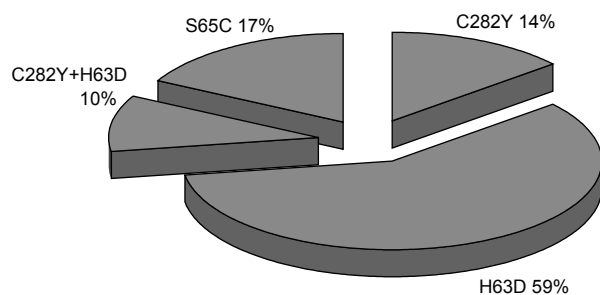


Рис. 3. Распределение частот мутантных аллелей гена HFE у больных хроническим гепатитом С

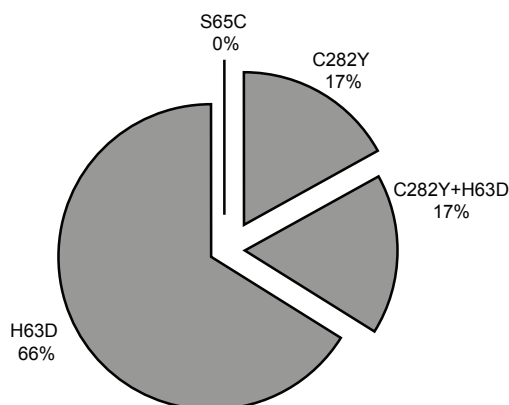


Рис. 4. Распределение частот мутантных аллелей гена HFE при перегрузке железом у больных ВГС

ческие признаки гемохроматоза, как нарушения углеводного обмена и меланоз у больных ВГС с синдромом перегрузки железом, встречались достоверно чаще, чем без СПЖ (Рис. 5).

Мы получили результаты, доказывающие, что синдром перегрузки железом при хроническом гепатите С часто сочетается с нарушениями углеводного обмена. Однако, репликация вируса не была связана с частотой данных нарушений при ВГС. Эти результаты дают основание предполагать, что частое развитие сахарного диабета при ВГС в большей степени определяется нарушением обмена железа, чем хронической HCV инфекцией.

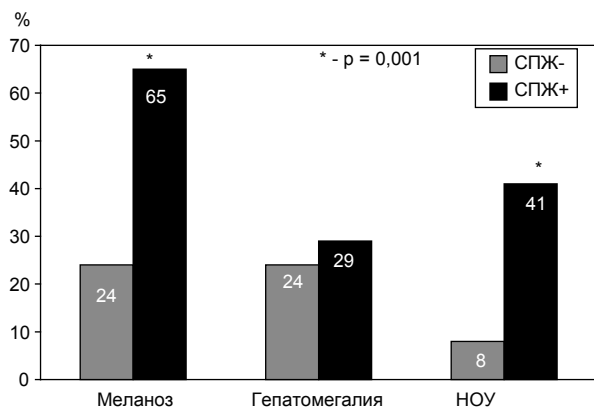


Рис. 5. Частота выявления клинических признаков гемохроматоза при перегрузке железом у больных ВГС

В целом, мы не получили достоверных зависимостей между клиническими признаками гемохроматоза при хроническом гепатите С и наличием мутантных аллелей гена HFE. Однако при оценке каждого из мутантных аллелей в отдельности было найдено достоверное увеличение частоты нарушений углеводного обмена при наличии аллеля C282Y (Рис. 6).

Меланодермия и гепатомегалия при наличии мутантного аллеля C282Y выявлялись почти в 2 раза чаще, чем у больных с нормальным генотипом при ВГС, хотя различия не достигали степени достоверности ($p=0,15$ и $p=0,27$ соответственно), возможно, из-за небольшого числа наблюдений.

Ряд последних зарубежных исследований [13, 14] показывают, что мутантный аллель C282Y гена HFE ответственен за развитие сахарного диабета (обнаружена высокая частота данного мутантного аллеля у больных сахарным диабетом 2-го типа). В данном исследовании также достоверно подтверждена связь аллеля C282Y с нарушениями углеводного обмена. Следовательно, при выявлении нарушений углеводного обмена необходимо исключить у больного в первую очередь такое заболевание, как гемохроматоз, что чрезвычайно важно в практической деятельности врача любой специальности (ввиду системного поражения).

Выводы

1. При хроническом вирусном гепатите С отмечено повышение показателей обмена железа (в среднем в 1,5 раза) у носителей мутантных аллелей гена HFE в отличие от больных, имеющих нормальный генотип. Мутантные аллели C282Y и H63D имеют преобладающее значение в повышении уровня железа и ферритина сыворотки при хроническом гепатите С.

2. Мутантные аллели гена HFE (C282Y и H63D) достоверно чаще ассоциируются с синд-

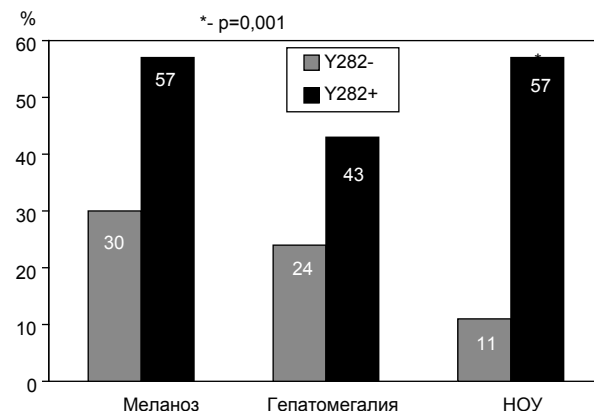


Рис. 6. Частота клинических признаков гемохроматоза в присутствии аллеля C282Y

ромом перегрузки железом (в 71% случаев против 32% без перегрузки) у больных хроническим гепатитом С. Полученные результаты подтверждают, что компаунд-гетерозиготные носители C282Y+H63D гена HFE при хроническом гепатите С имеют наибольшую перегрузку железом.

3. Мутантные аллели гена HFE (C282Y и H63D) достоверно чаще ассоциируются с клиническими признаками гемохроматоза ($p < 0,05$) у больных хроническим вирусным гепатитом С. Присутствие аллеля C282Y в большей степени связано с возникновением клинических признаков гемохроматоза, чем присутствие других аллелей гена HFE при ВГС. В частности, частота нарушений углеводного обмена у больных хроническим гепатитом С в присутствии мутантного аллеля C282Y повышена (57% больных с C282Y против 11% без данного мутантного аллеля). У носителей мутантного аллеля C282Y при ВГС достоверно чаще выявлен фиброз печени.

4. У компаунд-гетерозиготных носителей C282Y+H63D при ВГС выявлена наибольшая частота фенотипических проявлений генотипа HFE (синдром перегрузки железом, клинические признаки гемохроматоза).

Закключение

По результатам данной работы мутантным аллелям C282Y и H63D гена HFE отводится определяющее значение в развитии синдрома перегрузки железом и возникновении нарушений углеводного обмена у больных хроническим гепатитом С. Однако необходимо помнить, что мутантные аллели гена HFE полностью не объясняют механизма развития синдрома перегрузки железом у больных хроническим гепатитом С (29% больных ВГС с синдромом перегрузки железом имеют нормальный генотип HFE), что требует дальнейшего накопления информации по представленному вопросу и работы в данном направлении.

PHENOTYPIC SIGNS OF HFE GENOTYPE IN PARENTS WITH CHRONIC HEPATITIS WITH IRON EXCESS SYNDROM.

Kulagina E.A.

Objective: The aim of the study was to investigate the frequencies of HFE gene mutant alleles and its association with Fe-overload syndrome (FOS) in HCV — patients. Materials and methods: 70 patients with HCV were examined including measurement of serum Fe, ferritin, liver enzymes, glucose intolerance test and HFE polymorphism. Results: In 24% of HCV-patients FOS was found, in this group mutant alleles of HFE gene were detected in 71%. Frequency of carbohydrate metabolism disturbances (CMD) in HCV-patients with FOS was higher, then in pa-

tients without FOS (41% vs 8%). C282Y allele was associated with highest frequency of CMD (57% vs 11%). Conclusion: In studied sample polymorphism of HFE gene (C282Y or H63D) associated with Fe-overload and carbohydrate metabolism disturbances in HCV-patients.

Литература

1. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection / N. Arber, M. Moshkowitz, T. F. Konikol et al. // Dig. Dis. Sci. — 2001. — № 40. — P. 2431-2433.
2. Retreatment of hepatitis C interferon non-responders with larger doses of interferon with and without phlebotomy / D.H. Van Thiel, L. Friedlander, P.J. Molloy et al. // Hepatogastroenterology. — 2000. — № 43. — P. 1557-1561.
3. Bacon B.R. The pathology of hepatic iron overload: a free radical-mediated process? / B.R. Bacon, R.S. Britton // Hepatology. — 2001. — № 11. — P. 127.
4. Bonkowsky H.L. Iron and chronic viral hepatitis / H.L. Bonkowsky, B.F. Banner, A.L. Rothman // Hepatology. — 1997. — № 25. — P. 759-768.
5. Lawrie W. Hemochromatosis: the paradigm for Population Screening for Genetic Diseases / W. Lawrie, M.D. Powell // World Gastroenterology news. — 2001. — Vol. 6. — P. 2-3.
6. Adams P.C. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene / P.C. Adam, A.E. Kertesz, L.S. Valberg // Am. J. Med. — 2001. — № 90. — P. 445.
7. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations / A. Piperno, A. Vergani, I. Malosio et al. // Hepatology. — 1998. — № 28. — P. 1105-1109.
8. Steindl P.E. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C / P.E. Steindl, E. Penner, P. Ferenci // Gastroenterology. — 1999. — № 116. — P. 127-134.
9. Are hemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? / A.L. Martinelli, R.F. Franco, M. Villanova et al. // Acta Haematol. — 2000. — № 102. — P. 152-156.
10. Burt M.J. The influence of iron on chronic hepatitis C / M.J. Burt, W.G. Cooksley // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — № 13. — P. 330-332.
11. Павлов Ч.С. Гемохроматоз: диагностика и лечение / Ч.С. Павлов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 2-7.
12. Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? / P. Aguilar Martinez, C. Biron, C. Blanc et al. // Blood Cells Mol. Dis. — 1997. — Vol. 23. — № 2. — P. 269-276.
13. Hemochromatosis Cys282Tyr mutation and liver iron overload in patients with chronic active hepatitis C / C. Hezode, C. Cazeneuve, O. Coue et al. // Hepatology. — 1998. — № 27. — P. 306.
14. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene / T. Kwan, B. Leber, S. Ahuja et al. // Clin. Invest. Med. — 1998. — Vol. 21. — № 6. — P. 251-257.