

Дефицит меди как гематологическая проблема

Л. Б. Филатов

Copper deficiency as haematological problem

L. B. Filatov

SUMMARY

Copper deficiency is a rare cause of cytopenia. Copper deficiency is most often associated with anemia and neutropenia, while thrombocytopenia is less common. Bone marrow examination reveals myelodysplastic changes (ringed sideroblasts, cytoplasmic vacuolization of erythroid and myeloid precursors, prominent hemosiderin in plasma cells). Most patients suffer from nervous system involvement — myeloneuropathy which resembles subacute combined degeneration in vitamin B12 deficiency. Main causes of copper deficiency in adults are: long-term parenteral nutrition/tube-feeding containing very low amount of copper; copper malabsorption (after gastrointestinal surgery, in intestinal diseases, excessive zinc supplementation). In order to detect copper deficiency, serum copper and/or ceruloplasmin level should be measured, whenever we see unclear cytopenia (especially combined with unexplained neurological signs, and also in patients after gastric and bowels resection, bariatric surgery); myelodysplastic bone marrow changes with normal karyotype analysis. Copper deficiency is diagnosed on the basis of low copper and/or ceruloplasmin concentration in serum. Copper administration guarantees a prompt and complete hematological response. As for neurological signs, they are not always completely reversible, which proves the importance of well-timed diagnostics.

Keywords

copper deficiency, copper deficiency anemia, anemia, neutropenia, myelodysplastic syndrome, sideroblastic anemia.

Consultative-Diagnostic Centre of Yekaterinburg

Контакты: leonid.b.filatov@gmail.com

Принято в печать: 26 февраля 2010 г.

РЕФЕРАТ

Дефицит меди — редкая причина цитопении. Для дефицита меди наиболее характерна анемия в сочетании с нейтропенией, реже развивается тромбоцитопения. При исследовании костного мозга обнаруживаются миелодиспластические изменения (кольцевые сидеробласты, цитоплазматическая вакуолизация эритроидных и миелоидных предшественников, отложение железа в плазматических клетках). У большинства больных возникает поражение нервной системы — миелонейропатия, напоминающая подострую комбинированную дегенерацию при дефиците витамина B₁₂. Основные причины дефицита меди у взрослых: длительное парентеральное/зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди, нарушение всасывания меди (после операций на ЖКТ, при заболеваниях кишечника, при избыточном поступлении цинка в организм). Для выявления дефицита меди необходим скрининг содержания меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови при наличии неясной цитопении (особенно в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами, а также у больных после резекции желудка, тонкого кишечника, бариатрических операций), миелодиспластических изменений в костном мозге без цитогенетических нарушений. Диагноз дефицита меди устанавливается на основании снижения концентрации меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови. Лечение препаратами меди обеспечивает быстрый и полный гематологический ответ. Неврологические нарушения не всегда поддаются полному регрессу, что обуславливает важность своевременной диагностики дефицита меди.

Ключевые слова

дефицит меди, медь-дефицитная анемия, анемия, нейтропения, миелодиспластический синдром, сидеробластная анемия.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мировой литературе большое внимание уделяется цитопениям, связанным с дефицитом меди, несмотря на то что это редкая патология [1–5]. Особенно активно стали обсуждаться вопросы этиологии, клиники и лечения дефицита меди после публикации работы, посвященной возможности дефицита меди имитировать миелодиспластический синдром [6].

Метаболизм меди

Общее содержание меди в организме человека с массой тела 70 кг равно 110 мг [7]. Головной мозг и печень, составляющие только 5 % массы тела человека, содержат 25 % меди. Основное место абсорбции меди — двенадцатиперстная кишка, меньшая ее часть всасывается в желудке и тонком кишечнике. Механизм всасывания меди еще не вполне изучен. При низком содержании меди в пище ее всасывание осуществляется активно, при высоком — она

всасывается посредством пассивной диффузии. Поступлению меди в энтероцит содействует транспортер меди и транспортер двухвалентных металлов. В энтероците медь хранится в связанной с металлотионеином форме [7, 8].

Медь переносится из слизистой оболочки кишечника в портальный кровоток, в основном в связанном с альбумином состоянии. В гепатоцитах медь связывается с церулоплазмином, поступающим в кровь и содержащим 95 % общего количества меди сыворотки крови [9]. Роль церулоплазмينا в транспорте меди не очень значительна в отличие от альбумина и транскупреина. Избыток меди выводится с желчью, лишь около 15 % меди реабсорбируются в кишечнике [7].

Значение меди

Медь играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах в организме благодаря своей способности менять валентность, а следовательно, быть донатором и акцептором электронов [10].

Медь необходима для всасывания и утилизации железа [8]. Гефестин, содержащий медь белок (близок по структуре к церулоплазмину), экспрессируется на базолатеральной мембране энтероцитов. Он окисляет двухвалентное железо в трехвалентное, которое способно связываться с трансферрином. Другой белок, содержащий медь, — церулоплазмин, циркулирует в плазме, требуется для мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток; так же как и гефестин, он переводит железо в трехвалентную форму, которая связывается с трансферрином [7, 8].

Кроме того, медь имеет большое значение в нескольких процессах: для антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, церулоплазмин, металлотионеин); образования соединительной ткани (лизилоксидаза); транспорта электронов (цитохром С-оксидаза); свертывания крови (V и VIII факторы свертывания); дезаминации первичных аминов (аминоксидаза); образования меланина (тирозидаза); метаболизма катехоламинов (дофамин β-монооксидаза); окисления фенилаланина в тирозин (фенилаланингидрогеназа); детоксикации металлов (глутатион) и т. д. [10].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА МЕДИ

Дефицит меди может быть врожденный (синдром Менкеса, так называемая болезнь курчавых волос — заболевание, связанное с мутацией гена *ATP7A*, ответственного за выработку аденозинтрифосфатазы, участвующей в транспорте меди из энтероцита в кровь [11]) и приобретенный, причины которого приведены в табл. 1.

I. Длительное парентеральное [12–15] или зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди [16, 17] приводят к дефициту меди. Требуемое количество меди для взрослого пациента при общем парентеральном питании составляет 0,3 мг/сут [15].

Таблица 1. Основные причины приобретенного дефицита меди

Длительное парентеральное/зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди
<p>Избыточное поступление цинка в организм в результате:</p> <ul style="list-style-type: none"> • применения препаратов цинка для профилактики и лечения синусита, акне, диареи, энтеропатического акродерматита, алопеции, серповидноклеточной анемии, ухудшения памяти, пролежней и др. • использования цинксодержащих кремов для фиксации зубных протезов • извращения вкуса (пристрастие к металлическим предметам) — заглатывание предметов из цинка
<p>Нарушение всасывания меди вследствие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • операций на ЖКТ: резекция желудка/кишечника, бариатрические операции • хронического заболевания кишечника: целиакия, амилоидоз кишечника
Неясная этиология

II. Избыточное поступление цинка в организм — одна из причин дефицита меди.

1. Дефицит меди развивается при избыточном потреблении препаратов цинка, индуцирующем повышенную продукцию металлотионеина в энтероцитах для связывания избытка цинка. Но медь легче цинка связывается с металлотионеином, в результате нарушается ее проникновение в кровь, связанная же медь теряется при слущивании эпителия [7]. Рекомендуемая доза пищевого цинка для взрослых составляет 8–11 мг в день [18]. По оценке исследователей из США, в 1989 г. 16 % граждан США принимали препараты цинка (цит. по [18]). В литературе опубликованы данные о развитии дефицита меди в результате применения препаратов цинка для профилактики и лечения синусита, акне, диареи, энтеропатического акродерматита, алопеции, серповидноклеточной анемии, ухудшения памяти, пролежней и др. [1, 2, 19–23]. С лечебной целью назначается 50–150 мг элементарного цинка в день [2]. Описаны больные, самостоятельно принимавшие препараты цинка либо в больших дозах (200–2000 мг/сут) [18, 20–22], либо длительно [1, 2, 19], что обусловило развитие дефицита меди.
2. Дефицит меди может быть вызван использованием цинксодержащих фиксаторов зубных протезов — адгезивных кремов (Fixodent, Poli-Gripp) [11, 24–26].
3. Существуют описания случаев возникновения дефицита меди у пациентов с извращением вкуса (пристрастие к металлическим предметам), заглатывающих предметы из цинка (например, в большом количестве монеты, содержащие цинк) [19, 27, 28].

III. Дефицит меди может быть обусловлен нарушением всасывания меди.

1. Нарушение всасывания меди может быть следствием операции на ЖКТ: резекция желудка [6, 13, 29, 30], кишечника [3, 13], бариатрические операции с выключением большей части желудка, двенадцатиперстной кишки и 100–200 см тонкого кишечника при лечении ожирения [3, 31–33]. Продолжительность периода от момента хирургического вмешательства до появления признаков дефицита меди в среднем составляет 12 лет (после бариатрических операций — 10 лет, после резекции желудка — 23 года) [13]. По данным С. I. Prodan и соавт. (2009), у пациентов через 20 лет после резекции желудка концентрация меди и церулоплазмينا в сыворотке крови была существенно ниже, чем в контрольной группе, и у 15 % больных развился дефицит меди с клиническими проявлениями [34].
2. Всасывание меди нарушается при хронических заболеваниях кишечника (целиакия [13, 35], амилоидоз кишечника [36]).

IV. Этиология неизвестна [4, 37] у 30 % больных [13].

Анемия, связанная с дефицитом меди, была обнаружена у 20 % больных с установленным ранее диагнозом V_{12} -дефицитной анемии и получавших соответствующее лечение [38]. Дефицит меди может сочетаться с дефицитом витамина V_{12} [39]. Вероятно, это обусловлено наличием общих причин.

СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА МЕДИ

В исследовании, проведенном в 1976–1980 гг. в популяции здорового населения США (11 240 человек в возрасте от 15

до 74 лет), дефицит меди (< 700 мкг/л) выявлен у 0,55 %. Низкая концентрация меди в сыворотке крови ассоциировалась с анемией неясного генеза [40]. Частота возникновения дефицита меди у мужчин и у женщин одинакова. Данная патология зафиксирована у взрослых больных в возрасте от 19 до 83 лет (медиана возраста 57,5 года) [13].

Активно диагностировать дефицит меди стали в последнее десятилетие. Примером значительного увеличения количества больных с этой патологией может служить опыт клиники Мейо (Рочестер, США). В этой клинике с 1970 по 2005 г. дефицит меди с гематологическими проявлениями был зафиксирован у 40 пациентов. При этом за период с 2000 по 2005 г. диагноз был установлен у 36 (90 %) человек [13]. В 2003 г. в одной из клиник Северной Каролины (США) в практику был введен скрининг с целью выявить больных с дефицитом меди, за 23 мес. было установлено 8 человек с данной патологией [32].

Дефицит меди у взрослых характеризуется прежде всего неврологическими и гематологическими нарушениями. Чаще возникает сочетанное поражение нервной системы и крови, реже могут быть изолированные неврологические или гематологические симптомы [41].

Неврологические изменения

Нарушение походки вследствие тяжелой сенсорной атаксии на фоне дисфункции задних столбов спинного мозга отмечается у большинства пациентов с поражением нервной системы при дефиците меди. Наиболее часто поражается шейный отдел спинного мозга. Кроме того, у больных возникают парестезии и слабость конечностей вследствие полинейропатии. У некоторых больных отмечается мягкий спастический компонент, связанный с кортикоспинальными симптомами [39]. Редко встречаются изолированная периферическая нейропатия [5], демиелинизация [21], оптический неврит [6]. Симптоматика развивается подостро [39]. Атаксическая миелопатия при дефиците меди может напоминать подострую комбинированную дегенерацию, отмечаемую при дефиците витамина B₁₂ [3, 30, 37, 39, 42].

Гематологические изменения

Изолированными гематологическими изменениями дефицит меди проявляется у 15–59 % больных [13, 33].

Анемия, развивающаяся при данной патологии, чаще легкой и средней тяжести (медиана гемоглобина 106 г/л [13]), не исключается возникновение тяжелой анемии с уровнем гемоглобина 35–50 г/л [5, 18, 36, 42, 43]. Анемия может быть микроцитарной, нормоцитарной и макроцитарной; средний объем эритроцита — 70–117 фл (медиана 99,6 фл) [13]. При медь-дефицитной анемии в периферической крови обнаруживается сниженное или нормальное количество ретикулоцитов [7], могут выявляться ядерные эритроидные клетки [42].

Нейтропения при дефиците меди имеет место у 65–98 % пациентов с гематологическими нарушениями [13, 33]. У 50 % больных из этой группы количество нейтрофилов менее 1×10^9 /л [13]. У некоторых пациентов с нейтропенией наблюдается кандидоз кожи и слизистых оболочек [32, 36].

Тромбоцитопения обнаруживается у 10–15 % больных с гематологическими проявлениями дефицита меди [13, 33], она обычно нетяжелая ($75–90 \times 10^9$ /л) [5, 43], но в отдельных случаях может быть глубокой, когда количество тромбоцитов снижается до 24×10^9 /л [13]. Геморрагический синдром для этой патологии нехарактерен.

Сочетание анемии с нейтропенией наблюдается у 52,5 % пациентов с дефицитом меди. У $1/3$ больных разви-

вается изолированная анемия, реже — панцитопения и сочетание анемии с тромбоцитопенией. Описаны единичные случаи возникшей при дефиците меди изолированной нейтропении. С момента появления симптомов до диагностики проходит в среднем 1,1 года, однако в отдельных случаях длительность этого периода составляет 23 года [13].

В крови отмечается снижение концентрации меди и церулоплазмينا [13, 44]. В исследовании Th. R. Halfdanarson и соавт. (2008) концентрация цинка в сыворотке крови была повышена у 33,3 % пациентов с дефицитом меди, но лишь у 1 из 40 больных повышение цинка было обусловлено его избыточным потреблением. У 22,2 % пациентов концентрация цинка в сыворотке крови была снижена и у 44,5 % — нормальная [13].

Экскреция меди с мочой за сутки снижается более чем у $1/2$ больных (57,9 %) [13].

При исследовании костного мозга пониженная клеточность выявляется у 50 % пациентов с данной патологией. Гранулоцитарная гиперплазия имеет место у всех больных, у большинства пациентов (81,3 %) наблюдается относительная эритроидная гиперплазия. Как правило, определяется вакуолизация пронормобластов и миелоцитов. У многих больных (68,8 %) отмечается увеличение отложений гемосидерина в макрофагах и плазматических клетках, у значительной части больных (31,3–41 %) обнаруживаются кольцевые сидеробласты [13, 33]. Кроме того, бывают мегалобластоидные изменения.

В ряде случаев в костном мозге отмечается увеличение количества гематоцитов [36, 45] — примитивных лимфоидных клеток, морфологически напоминающих лимфобласт, но являющихся нормальными реактивными клетками [46]. Существует описание исследования костного мозга, выявившего 19 % гематоцитов. Полученные данные в сочетании с другими проявлениями дефицита меди дали основание ошибочно предположить наличие у больного рефрактерной анемии с избытком бластов [36].

Гематоциты имеют следующий иммунофенотип: CD19⁺, D10⁺, CD22⁺, CD34⁺, Tdt⁺, CD20⁻. Отличить их от лимфобластов можно с помощью трех-, четырехцветной проточной цитометрии [36]. Учитывая, что эти клетки не встречаются при миелодиспластическом синдроме (МДС), некоторые авторы [45] предлагают использовать данный признак в дифференциальной диагностике с МДС.

Современные протоколы диагностики МДС включают исследование концентрации меди в сыворотке крови [47].

Ошибки при трактовке клинических признаков дефицита меди

Больным до установления диагноза дефицита меди, учитывая наличие анемии, нейтропении, эритроидной гиперплазии в костном мозге и кольцевых сидеробластов, цитоплазматической вакуолизации эритроидных предшественников, ошибочно ставят диагнозы лекарственной или алкогольной цитопении, МДС [13]. Им назначают гемотрансфузии [14, 20, 32, 43], эритропозтин [6, 32, 42], гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [6, 32], химиотерапию [37], а также направляют в специализированные центры для решения вопроса о трансплантации костного мозга [6, 32, 36].

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА МЕДИ

Диагноз дефицита меди устанавливается на основании выявленного снижения концентрации меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови [8]. По мнению E. Beutler (2007), результаты оценки концентрации меди в сыворотке крови более достоверны, чем данные определения концентрации церуло-

плазмина, являющегося белком острой фазы, концентрация которого повышается при инфекционных и воспалительных процессах [8], что обуславливает неспецифичность этого показателя для дефицита меди. Однако некоторые авторы считают оценку концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови лучшим тестом для диагностики дефицита меди, т. к. во всех случаях дефицита меди он снижен [44].

Дифференциальная диагностика

Концентрация меди и церулоплазмينا в сыворотке крови может быть снижена при болезни Вильсона, ацерулоплазминемии.

Для исключения у пациента болезни Вильсона оценивается количество меди в суточной моче (для болезни Вильсона характерно повышение экскреции меди с мочой), проводится офтальмологическое исследование с помощью щелевой лампы для выявления колец Кайзера—Флейшера на роговице (золотисто-коричневый или зеленоватый лимб вследствие отложения меди в десцеметовой мембране роговицы) [48]. В сложных случаях осуществляется биопсия печени [39].

Ацерулоплазминемия — очень редкое наследственное заболевание, характеризующееся анемией (часто — микроцитарной), низкой концентрацией железа и высокой концентрацией ферритина в сыворотке крови. У пациентов развивается поражение нервной системы (атаксия, деменция), сахарный диабет, гемохроматоз печени. При исследовании крови наблюдается низкая концентрация меди в сыворотке. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается накопление железа в базальных ганглиях, коре головного мозга, поджелудочной железе, печени. Заболевание диагностируется обычно в возрасте старше 50 лет на основании ацерулоплазминемии, обнаружения гемохроматоза головного мозга, печени, поджелудочной железы посредством МРТ, пункционной биопсии печени, фиксации мутации гена церулоплазмينا [9, 49].

Скрининг

С целью выявить дефицит меди, по мнению ряда авторов, необходимо проводить скрининг в следующих случаях:

- 1) при неясной цитопении (анемия ± нейтропения ± тромбоцитопения) [4, 13, 17, 32, 33, 36];
- 2) при цитопении в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами (нарушение походки, слабость и парестезии в конечностях) [3, 13, 33, 42, 43];
- 3) при цитопении после хирургических операций (резекция желудка, тонкого кишечника, бариатрические операции [3, 13, 33]); некоторые авторы считают, что скрининг следует проводить после хирургических операций на желудке [34]; пациенты, которым было выполнено желудочное шунтирование, составляют группу риска развития дефицита меди [31];
- 4) при сидеробластной анемии [6, 42];
- 5) при миелодиспластических изменениях в костном мозге без цитогенетических нарушений [33, 36, 42, 45];
- 6) при неясной неврологической симптоматике (атаксия, полинейропатия, демиелинизация) [33, 42].

Нераспознанный дефицит меди представляет потенциальную угрозу для больного:

- прогрессирование заболевания без должного лечения приводит к развитию необратимой неврологической симптоматики;
- существует опасность ошибочного диагноза МДС, с последующим назначением гемотрансфузий, эритропоэтина, Г-КСФ, химиотерапии, проведением трансплантации костного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА МЕДИ

При дефиците меди, связанном с избыточным поступлением цинка в организм, для коррекции состояния больного может быть достаточно отмены препаратов цинка [2, 19].

Для лечения дефицита меди используются сульфат, глюконат и хлорид меди. Сульфат и глюконат применяются перорально, а хлорид меди — внутривенно. Имеется противоречивая информация об эффективности глюконата меди. Некоторые авторы не рекомендуют использовать этот препарат из-за плохого всасывания [50], в то же время есть публикации, свидетельствующие об успешности применения глюконата меди у пациентов с ее дефицитом [31, 32].

Больным назначается 2–10 мг элементарной меди в сутки в течение 3 мес. [6, 32, 33, 36]. В клинике Мейо используется следующая схема лечения: 1-я неделя — 8 мг элементарной меди в день, 2-я неделя — 6 мг, 3-я неделя — 4 мг, затем — по 2 мг в день [13].

В 10% растворе сульфата меди содержится 25 мг элементарной меди [50], в России аптеки готовят 1% раствор сульфата меди, в 1 мл (20 капель) которого содержится 10 мг сульфата меди, что соответствует примерно 2,5 мг элементарной меди. Принимают препарат по 8–20 капель в молоке 2–3 раза в день во время приема пищи [51].

При данной патологии применяется также хлорид меди (1,75–2,5 мг), как правило, в первые дни терапии (1–14-й день) в виде внутривенной болюсной инъекции с последующим переходом на пероральный прием сульфата меди [3, 6, 21, 43].

Результаты лечения

Периодический контроль содержания меди в сыворотке и анализ крови помогут определить адекватность проводимой терапии. Оценивая ответ на терапию, следует учитывать следующее: ретикулоцитоз свидетельствует о реакции костного мозга на терапию; анемия и нейтропения корректируются терапией препаратами меди быстро (в течение 4–6 нед.) [2, 3, 6, 31]; неврологическая симптоматика не всегда поддается полному регрессу [3, 21, 37, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для выявления пациентов с дефицитом меди необходимо скрининг содержания меди и/или церулоплазмينا и цинка в сыворотке крови:
 - в случае обнаружения неясной цитопении (особенно в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами, а также у больных после хирургических операций на ЖКТ);
 - у пациентов с сидеробластной анемией;
 - при наличии миелодиспластических изменений в костном мозге без цитогенетических нарушений;
 - при неясной неврологической симптоматике.
2. Диагноз дефицита меди устанавливается на основании снижения концентрации меди и/или церулоплазмينا в сыворотке крови.
3. Лечение препаратами меди в течение месяца нормализует гематологические изменения, вызванные дефицитом меди. Неврологические нарушения не всегда поддаются полному восстановлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prasad A.S., Brewer G.J., Schoemaker E.B., Rabbani P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 1978; 240(20): 2166–8.
2. Willis M.A., Monaghan S.A., Miller M.L. et al. Zinc-induced copper deficiency. A report of three cases initially recognized on bone marrow examination. Am. J. Clin. Pathol. 2005; 123(1): 125–31.

3. Wu J., Ricker M., Muench J. Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19(2): 191–4.
4. Harless W., Crowell E., Abraham J. Anemia and neutropenia associated with copper deficiency of unclear etiology. *Am. J. Hemat.* 2006; 81(7): 546–9.
5. Imataki O., Ohnishi H., Kitanaka A. et al. Pancytopenia complicated with peripheral neuropathy due to copper deficiency: clinical diagnostic review. *Intern. Med.* 2008; 47(23): 2063–5.
6. Gregg X.T., Reddy V., Prchal J.T. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100(4): 1493–5.
7. Kraemer K., Zimmermann M.B. Nutritional Anemia. Basel: Sight and Life Press, 2007; 400 p. <http://www.sightandlife.org>
8. Beutler E. Anemia resulting from other nutritional deficiencies. In: Williams Hematology, 7th edn. McGraw-Hill Inc., 2006.
9. Harris Z.L., Takahashi Y., Miyajima H. et al. Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 2539–43.
10. Harvey L.J., McArdle H.J. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br. J. Nutrition* 2008; 99(Suppl. 3): S10–3.
11. Spain R.J., Leist Th.P., De Sousa E.A. When metals compete: a case of copper-deficiency myeloneuropathy and anemia. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2009; 5(2): 106–11.
12. Fuhrman M.P., Herrmann V., Masidonski P., Eby Ch. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2000; 24(6): 361–6.
13. Halfdanarson Th.R., Kumar N., Li Ch.-Y. et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur. J. Haemat.* 2008; 80(6): 523–31.
14. Wasa M., Satani M., Tanano H. et al. Copper deficiency with pancytopenia during total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1994; 18(3): 190–2.
15. Shike M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterol.* 2009; 137(Suppl. 5): S13–7.
16. Higuchi T., Matsukawa Y., Okada K. et al. Correction of copper deficiency improves erythropoietin unresponsiveness in hemodialysis patients with anemia. *Intern. Med.* 2006; 45(5): 271–3.
17. Nagano T., Toyoda T., Tanabe H. et al. Clinical features of hematological disorders caused by copper deficiency during long-term enteral nutrition. *Intern. Med.* 2005; 44(6): 554–9.
18. Irving J.A., Mattman A., Lockitch G. et al. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. *CMAJ* 2003; 169(2): 129–31.
19. Broun E.R., Greist A., Tricot G., Hoffman R. Excessive zinc ingestion a reversible cause of sideroblastic anemia and bone marrow depression. *JAMA* 1990; 264(11): 1441–3.
20. Hein M.S. Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: a case report. *S. D. J. Med.* 2003; 56(4): 143–7.
21. Rowin J., Lewis S.L. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(5): 750–1.
22. Salzman M.B., Smith E.M., Koo Ch. Excessive oral zinc supplementation. *J. Pediatr. Hemat. Oncol.* 2002; 24(7): 582–4.
23. Hoogenraad T.U., Dekker A.W., van den Hamer C.J. Copper responsive anemia, induced by oral zinc therapy in a patient with acrodermatitis enteropathica. *Sci. Total Environ.* 1985; 42(1–2): 37–43.
24. Nations S.P., Boyer P.J., Love L.A. et al. Denture cream: An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 2008; 71(9): 639–43.
25. Hedera P., Peltier A., Fink J.K. et al. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicol.* 2009; 30(6): 996–9.
26. Sibley A., Maddox A.M. Myelodysplasia and copper deficiency induced by denture paste. *Am. J. Hematol.* 2009; 84(9): 612.
27. Pawa S., Khalifa A.J., Ehrinpreis M.N. et al. Zinc toxicity from massive and prolonged coin ingestion in an adult. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336(5): 430–3.
28. Hassan H.A., Netchvolodoff C., Raufman J.P. Zinc-induced copper deficiency in a coin swallower. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2975–7.
29. Hayton B.A., Broome H.E., Lilienbaum R.C. Copper deficiency-induced anemia and neutropenia secondary to intestinal malabsorption. *Am. J. Hematol.* 1995; 48(1): 45–7.
30. Jaiser St.R. Copper deficiency masquerading as subacute combined degeneration of the cord and myelodysplastic syndrome. *ACNR* 2007; 7(3): 20–1.
31. Griffith D.P., Liff D., Ziegler T.R. et al. Acquired copper deficiency: A potentially serious and preventable complication following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(4): 827–31.
32. Huff J.D., Keung Yi-K., Thakuri M. et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am. J. Hemat.* 2007; 82(7): 625–30.
33. Haddad A.S., Subbiah V., Lichtin A.E. et al. Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica* 2008; 93: e1–e5. <http://www.haematologica.org/cgi/content/full/93/1/e1>
34. Prodan C.I., Bottomley S.S., Vincent A.S. et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 337(4): 256–8.
35. Halfdanarson Th.R., Kumar N., Hogan W.J., Murray J.A. Copper deficiency in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43(2): 162–4.
36. Koca E., Buyukasik Y., Cetiner D. et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk. Res.* 2008; 32(3): 495–9.
37. Goodman B.P., Chong B.W., Patel A.C. et al. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B₁₂ deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(10): 2112–4.
38. Prodan C.I., Bottomley S.S., Vincent A.S. et al. Hypocupremia associated with prior vitamin B₁₂ deficiency. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(4): 288–90.
39. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (Human Swayback). *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(10): 1371–84.
40. Knovich M.A., Il'yasova D., Ivanova A., Molnar I. The association between serum copper and anaemia in the adult Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) population. *Br. J. Nutrition* 2008; 99: 1226–9.
41. Halfdanarson Th.R., Hogan W.J., Phylilly R.L. et al. The increasing relevance of copper deficiency in hematological practice. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106(11): abstract 1679.
42. Kumar N., Elliott M.A., Hoyer J.D. et al. «Myelodysplasia», myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80(7): 943–6.
43. Fong Th., Vij R., Vijayan A. et al. Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2007; 92(10): 1429–30.
44. Brewer G.J. Causes and diagnosis of copper deficiency. *Am. J. Hematol.* 2008; 83(1): 87–8.
45. Sutton L., Vusirikala M., Chen W. Hematogone hyperplasia in copper deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132(2): 191–9.
46. Бэйн Б.Дж., Гупта Р. Справочник гематолога. А–Z. — М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2004; 280 с.
47. Steensma D.P., Bennet J.M. Myelodysplastic syndrome: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(8): 104–30.
48. Воробьев А.И., Лукина Е.А., Сысоева Е.П. и др. Болезнь Вильсона и вторичные медные гемохроматозы в практике гематолога. *Тер. арх.* 2004; 76(7): 55–9.
49. Miyajima H., Adachi J., Kohno S. et al. Increased oxysterols associated with iron accumulation in the brains and visceral organs of aceruloplasminemia patients. *Q. J. Med.* 2001; 94: 417–22.
50. Oski F.A. Anemia due to other nutritional deficiencies. In: Williams Hematology, 5th edn. McGraw-Hill Inc., 1995; 511–5.
51. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1987; 2: 576 с.