

Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий

Л.М. Мещерякова¹, А.А. Левина², М.М. Цыбульская², Т.В. Соколова²

¹ФГБУ ГНЦ Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а;

²Амбулаторно-поликлинический центр ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125167, Москва, Красноармейская ул., 18

Контакты: Людмила Михайловна Мещерякова ludmilagem@mail.ru

В статье приведены лабораторные показатели, с помощью которых проводится современная дифференциальная диагностика анемий. При этом учитывается широкий спектр лабораторных анализов, включающий исследования ферритина сыворотки, ферритина эритроцитов, железа сыворотки, общей железосвязывающей способности сыворотки, насыщения трансферрина железом, трансферрина, трансферриновых рецепторов, витамина В₁₂ сыворотки, витамина В₁₂ эритроцитов, фолатов сыворотки, фолатов эритроцитов, гепсидина, HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1, индуцируемый гипоксией фактор 1), эритропоэтина, иммуноглобулинов на эритроцитах и др. Совокупность анализа этих исследований помогает точно поставить диагноз и назначить адекватную терапию.

Ключевые слова: анемия, клиника анемий, лабораторная диагностика, железодефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия, фолат-дефицитная анемия, анемии хронических воспалительных заболеваний

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-46-50

Laboratory capacity of differential anemia diagnosis

L. M. Meshcheryakova¹, A. A. Levina², M. M. Tsybul'skaya², T. V. Sokolova²

¹Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia;

²Outpatient center, City Polyclinic № 62, Moscow Healthcare Department; 18 Krasnoarmeyskaya St., Moscow, 125167, Russia

The paper presents the laboratory values by which modern differential diagnosis of anemias can be performed. This takes into account a wide range of laboratory tests, including: serum ferritin, erythrocyte ferritin, serum iron, total serum iron binding capacity, iron transferrin saturation, transferrin, transferrin receptor, serum vitamin B₁₂, erythrocyte vitamin B₁₂, serum folate, erythrocyte folate, hepsidin, HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), immunoglobulins on erythrocytes and others. The combination of these studies helps to accurate diagnosis and appropriate therapy.

Key words: anemia, anemia clinical signs, laboratory diagnostics, iron deficiency anemia, B₁₂-deficiency anemia, folate deficiency anemia, anemia of chronic inflammatory diseases

Введение

Комплексная современная лабораторная диагностика анемий дает возможность проводить их дифференцировку, что способствует правильному установлению диагноза и назначению соответствующей адекватной терапии.

Наиболее распространенными являются анемии, вызываемые дефицитом железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, а также анемии воспаления. Однако в связи с тем, что нередко больным анемиями проводят частичное обследование (сывороточное железо (СЖ) или витамин В₁₂ и фолаты в сыворотке), им трудно поставить диагноз и у этих пациентов встречаются диагностические и тактические ошибки. В связи с этим разработка и внедрение современных информативных методов для надежной дифференциальной диагностики анемий актуальны для клинической практики.

Анемия — заболевание, проявляющееся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся уменьшением числа эритроцитов [1].

Наиболее распространенной формой анемии является железодефицитная анемия (ЖДА). В настоящее время разработаны как методы диагностики этой формы анемии, так и пути ее коррекции. Основной причиной ЖДА является алиментарная недостаточность, но примерно в 4–5 % случаев причиной служит не алиментарный фактор; это могут быть кровотечения, скрытые и явные, глистная инвазия, генетические изменения (например, целиакия) и др. [2].

Синдром ЖДА характеризуется ослаблением эритропоэза из-за дефицита железа вследствие несоответствия между его поступлением и потреблением, снижением наполнения гемоглобина железом с последующим уменьшением содержания гемоглобина в эритроците.

Следует отметить, что большое значение для гомеостаза железа имеет процесс всасывания его в тонком кишечнике. Всасывание железа происходит в клетках эпителиального слоя дуоденального отдела кишечника — в энтероцитах, которые являются высокоспециализированными клетками, координирующими аб-

сорбцию и транспорт железа ворсинками. Поддержание баланса железа связано с жизненным циклом энтероцита, начинающегося с родоначальных молодых клеток, находящихся в крипте и преобразующихся в зрелые энтероциты на кончиках ворсинок [3]. В энтероцитах происходит синтез новых, необходимых организму белков, ответственных за абсорбцию, хранение и транспорт пищевого железа. Регуляция абсорбции железа происходит в 2 слоях мембраны внутреннего эпителия на апикальной и базолатеральной мембранах. Апикальная мембрана специализирована для транспорта гема и двухвалентного железа, а базолатеральная служит местом перехода железа в кровоток для дальнейшего его использования организмом. Железосвязывающие белки продуцируются энтероцитами в соответствии с запросами организма. Продолжительность жизни энтероцита составляет 3–4 дня. Энтероцит получает сигналы от различных тканей организма, увеличивая абсорбцию железа, когда его запасы снижаются ниже критического уровня, пока не произойдет насыщения железом; после этого происходит восстановление внутреннего эпителия и абсорбция железа снижается.

На основании многочисленных экспериментов доказано, что универсальным отрицательным регулятором метаболизма железа является антибактериальный пептид гепсидин (ГП) [3]: он оказывает блокирующее действие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др.

Диагностика ЖДА разработана достаточно хорошо. Установлено, что поскольку при ЖДА снижаются запасы железа в организме, то определение СЖ, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), насыщения трансферрина железом (НТЖ) и ферритина должно быть показательным. В классическом случае при ЖДА уровни СЖ, ГП, эритроцитарного ферритина (ЭФ) и НТЖ значительно ниже нормы, а значения трансферрина (Тф), ОЖСС, индуцируемого гипоксией фактора 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1), эритропоэтина (ЭПО), двухвалентного металлопротеина-1 (ДМТ-1), ферропортина (ФРТ) и трансферриновых рецепторов (ТфР) повышены.

Однако на практике довольно часты низкие показатели ЭПО и HIF-1 при ЖДА, что свидетельствует о застарелой форме анемии и адаптации организма к этому состоянию. При такой анемии возникают трудности в лечении, и требуется использование препаратов ЭПО.

Следующей значительной группой анемий являются анемии хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ). Они требуют применения специфической терапии, и поэтому их надо точно дифференцировать от ЖДА.

К АХВЗ относятся анемии при онкологических и гематологических заболеваниях, а также различных нарушениях метаболических процессов [4]. Данная форма анемии возникает как ответ организма на ин-

фекционный или воспалительный стимул, не давая ему железа, необходимого для синтетических процессов. Поэтому проведение ферротерапии в данном случае не только не приносит пользы, но может нанести вред. В связи с этим важна дифференциальная диагностика, основанная на определении показателей метаболизма железа. В отличие от ЖДА при АХВЗ значения СЖ и НТЖ находятся в пределах нормы, сывороточный ферритин (СФ) чаще всего повышен, ТфР и ЭПО в норме. Исходя из функциональной роли ГП, можно ожидать, что при АХВЗ его уровень должен быть повышен, что и наблюдается в большинстве случаев. Однако установлено, что значения ГП зависят от уровня гемоглобина и при снижении гемоглобина менее 60 г/л показатели ГП падают, поскольку существующий приоритет процессов в организме делает потребности эритропоэза преобладающими над антибактериальной и антигемосидерозной функциями. Поэтому, несмотря на последние успехи в биохимии, для дифференциальной диагностики остается очень важным соотношение НТЖ и ОЖСС.

Анемия также может быть вызвана недостаточностью витаминов B_{12} , фолата и др. Использование комплекса лабораторных методов, включающих исследование витамина B_{12} и фолата не только в сыворотке крови, но и в эритроцитах, позволяет правильно оценить метаболизм этих витаминов, что может быть основой дифференциальной диагностики этих форм анемий.

Одним из важных дифференцировочных показателей является уровень ЭФ, который повышается при B_{12} - и фолат-дефицитных анемиях, что указывает на неэффективный эритропоэз.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) характеризуется аутосенсibilизацией эритроцитов иммуноглобулинами, что вызывает их преждевременное разрушение (гемолиз) [5]. Контроль иммунного ответа, в том числе «аутоагрессии», осуществляется совокупностью взаимосвязанных регуляторных систем, среди которых одним из важнейших звеньев является система цитокинов, макрофагальная система и непосредственно связанный с ними метаболизм железа. Именно поэтому знание значений показателей обмена железа при данной форме анемии очень важно. При АИГА уровни СЖ и СФ чаще всего находятся в пределах нормы, значения ОЖСС и ЭФ практически всегда в норме, так как при АИГА эритропоэз является эффективным. Уровень ГП при резком снижении гемоглобина во время гемолитического криза снижается в 3–5 раз относительно нормы. При частичной ремиссии, когда анемия купирована, но уровень иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов остается высоким, значения ГП превышают норму в 5–10 раз [6]. Видимо, в первом случае в организме приоритетное значение имеет эритропоэз, поэтому уровень ГП должен быть низким, чтобы железо могло поступать для выполнения синтетических процессов; во втором случае основное значение имеет борьба с возможным

гемосидерозом, и ГП должен быть высоким, чтобы предотвратить этот процесс. Однако основным дифференцирующим фактором при гемолизе являются значения иммуноглобулинов G, A и M на поверхности эритроцитов.

Причинами возникновения анемий может быть наличие гельминтов в организме. Следует сказать, что гельминтозы – наиболее распространенное паразитарное заболевание человека, вызываемое различными представителями низших червей-гельминтов. Возбудители паразитарной патологии человека относятся к 2 видам гельминтов: круглые черви *Nemathelminthes* (класс *Nematoda*), плоские черви *Plathelminthes* (класс ленточных червей *Cestoidea* и сосальщиков *Trematoda*) и включают более 280 видов; из них наиболее широкое распространение имеют примерно 50 видов, а на территории России встречаются около 20 видов гельминтов. В зависимости от биологических особенностей паразитов и путей их распространения различают 3 основные группы гельминтозов: геогельминтозы, контактные (контагиозные) и биогельминтозы.

Многие гельминтозы сопровождаются изменениями со стороны крови. В особенности это характерно для дифиллоботриоза (пернициозоподобная анемия), а также для анкилостомидозов, стронгилоидоза и трихинеллеза (гипохромная анемия). Кроме того, продукты обмена паразитов, попадая в кровь хозяина, вызывают сенсибилизацию организма и различные аллергические проявления в виде местных или общих реакций. В результате у больных наблюдаются эозинофилия, кожные высыпания, субфебрильная температура, астматические приступы, профузные поносы. Продукты обмена и распада гельминтов оказывают токсическое действие и вызывают изменения в надпочечниках, щитовидной железе, половых железах. Под влиянием полостной жидкости аскарид нарушается свертываемость крови, что приводит к кровоизлияниям в различные органы [7–9].

В случае наличия контактов с животными, увеличения уровня эозинофилов в периферической крови, значительного повышения уровня ГП без других аномалий в показателях обмена железа целесообразно провести обследование на гельминты путем исследования антител.

Причиной возникновения анемии может быть целиакия (глутеновая энтеропатия) – мультифакторное заболевание, нарушение пищеварения, вызванное повреждением ворсинок тонкой кишки некоторыми пищевыми продуктами, содержащими определенные белки – глютен (клейковина) и близкими к нему белками злаков (авенин, гордеин и др.) – в таких злаках, как пшеница, рожь, ячмень, овес. Целиакия имеет смешанный аутоиммунный, аллергический, наследственный генез, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

В случае, когда причину анемии трудно установить, целесообразно провести проверку антител к антиглиадину (целиакия).

Цель работы – изучение и анализ лабораторных возможностей дифференциальной диагностики анемий.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 158 пациентов в возрасте от 20 до 64 лет. Из них 36 (22,8 %) составили больные АХВЗ, 65 (41,1 %) – больные ЖДА, 22 (13,9 %) – V_{12} -дефицитной анемией, 12 (7,6 %) – β -талассемией, 14 (8,9 %) – АИГА, 5 (3,2 %) пациентов с целиакией и 4 (2,52 %) человека с подозрением на гельминтозы.

Также было обследовано 105 детей в возрасте от 5 до 15 лет с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Диагнозы были верифицированы стандартными клинико-лабораторными методами.

Группу сравнения составили 38 здоровых взрослых доноров, чьи показатели использовались в качестве контрольных значений (условная норма).

Проводили определение следующих показателей: СФ, ЭФ, СЖ, ОЖСС, Тф, ТфР, ГП, ФРТ, НIF-1a, ДМТ-1, витаминов V_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах. Также определяли антиглиадиновые антитела и антитела к гельминтам. Для подтверждения гемолиза определяли иммуноглобулины классов G, A и M.

СЖ и ОЖСС определяли колориметрическим методом. При определении Тф использовали метод радиальной диффузии с моноспецифической антисывороткой. Витамин V_{12} и фолиевую кислоту определяли конкурентным иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител. ГП, НIF-1a, ДМТ-1 и ФРТ определяли прямым иммуноферментным методом с моноспецифическими антисыворотками.

Результаты и обсуждение

При обследовании больных ЖДА выявлено значительное снижение уровней СФ, ЭФ, СЖ и ГП, значений Тф и ТфР у большинства больных в 2–3 раза (табл. 1). Кроме того, у больных ЖДА значения ДМТ-1 оказались вдвое выше нормы ($19,2 \pm 5,2$ пкг/мл) ($p < 0,0003$), поскольку при дефиците железа организму необходимо, чтобы всасывалось как можно больше железа. Низкое содержание ГП, характерное для ЖДА, обеспечивает возможность большего захвата железа в кишечнике. Уровень ФРТ у данных пациентов также значительно повышен ($27,1 \pm 4,8$ пкг/мл), что дает возможность увеличенного доступа железа в кровотоки.

Больные АХВЗ в большинстве случаев имеют нормальный уровень СЖ, ОЖСС, Тф и ТфР. Однако значения СФ и ГП у этих пациентов различаются в зависимости от стадии процесса и уровня гемоглобина. В связи с этим больные АХВЗ были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты со значительно повышенным уровнем ГП и 2-я – больные с почти нормальным уровнем ГП.

У всех больных АХВЗ концентрации как ДМТ-1, так и ФРТ повышены в 1,5–5 раз по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,00001$), что является причиной депонирования железа в тканях.

Таблица 1. Показатели метаболизма железа и регуляторных белков при анемиях различной этиологии

Группа больных	СЖ, мкм/л	ОЖСС, мкм/л	СФ, мкг/л	ЭФ, мкг/гНв	ГП, рг/мл	НIF-1а, нг/мл	ДМТ-1, нг/мл	ФРТ, нг/мл	
ЖДА (n = 65)	10 ± 2,1	78 ± 12	14 ± 3,1	4,5 ± 2,8	23 ± 3	12 ± 5,2	19 ± 4,8	15 ± 3,2	
АХВЗ (n = 36)	ГП ≥ 100 (n = 19)	23 ± 7,6	65 ± 7,8	650 ± 158,9	6,9 ± 2,5	387 ± 73	9,8 ± 5,1	9,3 ± 2,0	16,5 ± 4,1
	ГП < 100 (n = 17)	19,3 ± 3	66,9 ± 5	276 ± 87	7,7 ± 3,8	87 ± 9	8,7 ± 4,1	19,3 ± 3,7	30,5 ± 5,8
АИГА (n = 14)	Гемолиз (n = 14)	25 ± 7,9	59,8 ± 5,5	435 ± 34	9,8 ± 3,3	35 ± 5,8	12,9 ± 4,4	39,5 ± 5,1	30 ± 7,0
	Ремиссия (n = 14)	19,6 ± 5,7	60,6 ± 5,7	459 ± 39	8,9 ± 3,7	487 ± 23	9,8 ± 2,9	21 ± 4,4	33 ± 6,8
β-талассемия (n = 12)	40,9 ± 8,9	65 ± 12	459 ± 22	358 ± 75,9	369 ± 76	27 ± 7,9	—	—	
V ₁₂ - и фолат-дефи- цитная анемия (n = 22)	38 ± 12	55 ± 15	436 ± 120	288 ± 87	489 ± 120	30 ± 7,9	—	—	
Целиакия (n = 5)	7,5 ± 3,3	60,6 ± 5,5	66,3 ± 8,7	5,6 ± 1,7	327 ± 44	12,2 ± 2,8	—	—	
Гельминтозы (n = 4)	14 ± 4,8	65 ± 7,9	59 ± 9,8	4,4 ± 1,2	287 ± 34	7,7 ± 2,8	—	—	
Здоровые добро- вольцы (n = 38)	18,9 ± 5	66 ± 5,8	60,1 ± 10,5	5,4 ± 1,6	50,9 ± 10,4	4,5 ± 1,9	4,5 ± 1,2	3,1 ± 0,7	

У больных АХВЗ 1-й группы (высокие значения ГП) уровень ДМТ-1 в 2 раза ниже ($9,3 \pm 1,6$ пкг/мл), чем у пациентов 2-й группы (низкие значения ГП). Та же зависимость наблюдается и в отношении ФРТ: при высоких значениях ГП концентрация ФРТ в 2 раза ниже ($16,8 \pm 4,0$ пкг/мл) ($p < 0,007$), чем при низком уровне ГП ($30,9 \pm 5,8$ пкг/мл). Можно предположить, что связано это с тем, что и ФРТ, и ДМТ-1 усиленно экспрессируются в ответ на увеличенное количество железа и/или воспалительный стимул. Повышенные значения этих белков при АХВЗ отражают, с одной стороны, стремление организма связать свободное железо, а с другой — передать железо в плазму для участия в синтетических процессах.

При АИГА уровни СЖ и СФ чаще всего в пределах нормы, но в зависимости от состояния больного могут быть и повышенными, и сниженными. Значения ОЖСС и ЭФ практически всегда в норме, поскольку при АИГА эритропоэз является эффективным. Уровень ГП при резком снижении гемоглобина во время гемолитического криза снижается в 3–5 раз относительно нормы. При частичной ремиссии, когда анемия купирована, но уровень иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов остается высоким, значения ГП превышают норму в 5–10 раз. По всей видимости, в первом случае приоритетное значение имеет эритропоэз, поэтому уровень ГП должен быть низким, чтобы железо могло поступать для выполнения синтетических процессов. Во втором случае основное значение приобретает борьба с возможным гемосидерозом, и ГП должен быть высоким, чтобы предотвратить этот процесс.

Уровень НIF также изменяется в зависимости от значений гемоглобина и соответственно от гипоксии в органах и тканях. При низких значениях гемоглобина показатели НIF возрастают, в результате чего начинается увеличенный синтез ЭПО, а повышение гемоглобина ведет к снижению НIF.

У больных АИГА как во время гемолитического криза, так и в период частичной ремиссии уровень ДМТ-1 значительно повышен ($p < 0,0005$), что, видимо, можно объяснить распадом эритроцитов и появлением свободного железа, которое должно быть связано.

Значения ФРТ повышены как во время гемолитического криза, так и в период частичной ремиссии, что обеспечивает выход в кровоток большого количества железа. Однако благодаря повышенной концентрации ГП, который связывает ФРТ, в кровоток во время ремиссии оно не попадает, что и предохраняет организм от перегрузки железом у больных данной группы. Это было давно замечено в клинической практике, но патофизиологического объяснения данному феномену не находилось.

β-талассемия — тяжелое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение синтеза β-цепей гемоглобина. При большой талассемии нарушения в обмене железа фатальны для пациента: происходит резкое увеличение СЖ, СФ, ЭФ, которые ведут к гемохроматозу и разрушению органов и тканей. При малой форме талассемии как показатели обмена железа, так и морфологические очень сходны с данными при ЖДА. Одним из главных отличий яв-

ляются значения ЭФ, поскольку при ЖДА его уровень понижен, а при β -талассемии — повышен.

При V_{12} - и фолат-дефицитных анемиях уровни СЖ и СФ в большинстве случаев повышены, а при истинных ЖДА резко увеличены значения витамина V_{12} и реже фолиевой кислоты, которые нормализуются после адекватной терапии. Особенно следует обратить внимание на значительное повышение ЭФ при V_{12} -зависимой анемии, что объясняется неэффективным эритропоэзом. Однако довольно часто наблюдаются случаи сочетанного дефицита железа, витамина V_{12} и фолиевой кислоты.

Для наблюдавшихся нами больных целиакией характерно было снижение уровня СЖ и повышение значений ГП.

У больных гельминтозами обращает наибольшее внимание повышение уровня ГП.

При обследовании детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (табл. 2) было выявлено, что наибольшее повышение уровня ГП наблюдается при бактериальных инфекциях — в 2–2,5 раза по сравнению с больными вирусными инфекциями и в 4–5 раз

по сравнению с нормой. Значения ДМТ-1 повышены по сравнению с нормой в 1,5 раза в обеих группах, а уровень ФРТ значительно повышен только у больных вирусной инфекцией (в 4–5 раз). Вероятно, это связано с тем, что высокая концентрация ГП при бактериальных заболеваниях препятствует выходу повышенного количества железа в кровоток, интернализируя ФРТ, несмотря на то что организму требуется железо, и для предотвращения развития его дефицита происходит увеличение индукции ДМТ-1.

Таблица 2. Значения регуляторных белков у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Вид инфекции	ДМТ-1, нг/мл	ФРТ, нг/мл	ГП, рг/мл	Ферритин, нг/мл
Бактериальная (n = 67)	8,3 ± 2,9	7,8 ± 2,7	179 ± 33	87 ± 29
Вирусная (n = 38)	8,5 ± 2,8	8,9 ± 3	65 ± 19	67 ± 20
Норма	5,5 ± 0,9	3,5–65	40–60	35–65

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. С. 168. [Vorobyev P.A. Anemia syndrome in clinical practice. M.: Nyudiamed, 2001. P. 168. (In Russ.)].
2. Руководство по гематологии в 3 т. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2002–2004. [Guidelines for Hematology in 3 volumes. A.I. Vorobyev (ed.). 3rd edition. M.: Nyudiamed, 2002–2004. (In Russ.)].
3. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. Hepsidin levels in humans are correlates with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. Blood 2005;106(2):746–8.
4. Papanikolaou G., Tzilianov M., Christakis J.I. Hepsidin in iron overload disorders. Blood 2005;10:4103–5.
5. Подберезин М.М., Левина А.А., Цыбульская М.М., Пивник А.В. Иммуноферментный метод определения иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов, диагностическое и клиническое значение. Проблемы гематологии 1997;2:24–9. [Podberезin M.M., Levina A.A., Tsybul'skaya M.M., Pivnik A.V. ELISA determination of immunoglobulins on the surface of red blood cells, diagnostic and clinical significance. Problemy gematologii = Problems of Hematology 1997;2:24–9. (In Russ.)].
6. Wang G.L., Yiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hipoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O_2 tension. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92(12):5510–4.
7. Практическая паразитология. Под ред. Д.В. Виноградова-Волжинского. Л.: Медицина, 1977. 302 с. [Practical Parasitology. D.V. Vinogradov-Volzhinskiy (ed.). L.: Medicine, 1977. 302 p. (In Russ.)].
8. Озерецковская Н.Н., Зальков Н.С., Тумольская Н.И. Клиника и лечение гельминтозов. М.: Медицина, 1984. 183 с. [Ozeretskovskaya N.N., Zalkov N.S., Tumolskaya N.I. The symptoms and treatment of helminthiasis. M.: Medicine, 1984. 183 p. (In Russ.)].
9. Сопрунов Ф.Ф. Гельминтозы человека. М.: Медицина, 1985. 308 с. [Soprunov F.F. Helminthiasis person. M.: Medicine, 1985. 308 p. (In Russ.)].