

16. Dvoryakovskiy I.V., ed. *Ultrasound Anatomy of a Healthy Child: A Practical Guide*. [Ультразвуковая анатомия здорового ребенка]. Moscow: ООО «Firma «Strom»», 2009. (in Russian)
17. Kuroda H.H., Kakisaka K.K., Kamiyama N.N. et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (29): 3889-95.
18. Dvoryakovskaya G.M., Kutyreva E.N., Dvoryakovskiy I.V., Stroko-va T.V., Ivleva S.A., Kaganov B.S. Non-alcoholic fatty liver disease in children, according to the ultrasonic diagnostic. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2012; 4: 53–61. (in Russian)
19. Dvoryakovskaya G.M., Polyakova S.I., Smirnov I.E., Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A. Ultrasound diagnosis of diffuse liver disease in children with secondary hemochromatosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 3: 23–8. (in Russian)
20. Lange C.M., Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2013, 58: 583–92.

Received 05.03.15

Сведения об авторах:

Дворяковская Галина Михайловна, к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦЗД, e-mail: dvoryakovskaya@nczd.ru;

Дворяковский Игорь Вячеславович, д.м.н., проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦЗД, e-mail: dvor2009@yandex.ru;

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: apotap@mail.ru;

Вольнец Галина Васильевна, д.м.н., проф. гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: e-mail: volynets@nczd.ru;

Смирнов Иван Евгеньевич, д.м.н., проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований ФГБНУ НЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.34-002-06:616.155.194.02]-092:612.018.2

Анушенко А.О., Гордеева О.Б., Потапов А.С., Ботвиньева В.В., Цимбалова Е.Г.

РОЛЬ ГЕПСИДИНА В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Научный центр здоровья детей, 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Анемия является частым осложнением и внекишечным проявлением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Представлены данные количественного анализа гепсидина в сыворотке крови больных ВЗК для дифференциальной диагностики различных вариантов анемии. Обследовано 186 детей с ВЗК в возрасте от 1 года до 18 лет, (средний возраст $13 \pm 4,7$ года). Из них было 57 больных язвенным колитом и 81 – болезнью Крона с длительностью заболевания от 2 мес до 12 лет. 48 условно здоровых детей того же возраста составили референтную группу. Установлено, что у больных ВЗК вне зависимости от наличия анемии содержание гепсидина в крови увеличено по сравнению со здоровыми донорами. Анализ показал, что только больные с изолированной анемией хронических заболеваний (АХЗ) имели существенно увеличенные концентрации гепсидина в крови по сравнению с детьми без анемии, изолированной железодефицитной анемией и смешанной формой анемии. Площадь под кривой (AUC) для гепсидина при сравнении больных со смешанной формой анемии и изолированной АХЗ составила 0,81 и среди всех параметров обмена железа была самой большой, что позволило использовать данный параметр для дифференциальной диагностики различных форм анемии при ВЗК. Авторы полагают, что измерение уровня гепсидина в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного маркера анемии у детей с ВЗК.

Ключевые слова: гепсидин; анемия; воспалительные заболевания кишечника у детей; анемия хронических заболеваний.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18 (3): 14–20.

Anushenko A.O., Gordeeva O. B., Potapov A. S., Botvin'eva V. V., Tsimbalova E. G.

THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

Anemia is a common complication and extraintestinal manifestation of the inflammatory bowel disease (IBD). There are presented data of the quantitative analysis of hepcidin in the serum of IBD patients for the differential diagnosis of various variants of anemia. The study involved 186 IBD patients aged from 1 year to 18 years (mean age $13 \pm 4,7$ years). Out of them there were 57 patients with ulcerative colitis and 81 - with Crohn's disease, with the disease duration from 2 months up to 12 years. 48 apparently healthy children of the same age were considered as the reference group. In IBD patients, regardless of the presence of anemia hepcidin blood level was established to be elevated if compared with healthy donors. The analysis showed that only patients with isolated anemia of chronic disease (ACD) had a significant increase in the blood concentration of hepcidin if compared to children without anemia, isolated iron deficiency anemia and mixed anemia. The area under the curve (AUC) for hepcidin when comparing patients with mixed anemia and cases with isolated ACD was 0.81, and among all the indices of iron metabolism it was the largest that has allowed to use this index for the differential diagnosis of various pathogenic variants of anemia in IBD. The authors believe that the measurement of hepcidin serum level can be used as an additional marker of anemia in children with IBD.

Key words: hepcidin; anemia; inflammatory bowel disease; anemia of chronic diseases

Citation: *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal.* 2015; 18(3): 14–20. (In Russ.)

Для корреспонденции: Анушенко Антон Олегович, аспирант гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: anoushenko@gmail.com

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии. 25–30% случаев ВЗК диагностируются в детском возрасте [1–3]. Только 25% детей в дебюте заболевания имеют классическую триаду в виде болей в животе, диарейного синдрома и снижения массы тела [2–4]. ВЗК могут считаться системными заболеваниями, так как при ЯК и БК отмечаются внекишечные проявления: поражение опорно-двигательной и гепатобилиарной систем, гематологические нарушения, кожные, офтальмологические изменения, анемический синдром и др. В настоящее время описано более 130 форм внекишечных проявлений ВЗК, их частота доходит до 80% [4–6]. По определению ВОЗ, анемическим синдромом принято считать снижение уровня гемоглобина до значений, недостаточных для удовлетворения физиологических потребностей, ухудшающих качество жизни, когнитивную функцию и увеличивающих число госпитализаций таких больных [7–9]. Частота встречаемости анемического синдрома при ВЗК варьирует от 6 до 74% [8]. Выделяют две самых частых формы анемии при ВЗК – это железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ – anemia of chronic disease), при которой нарушается процесс утилизации железа вследствие ингибирующего действия провоспалительных цитокинов [7–10]. Распространенность АХЗ у взрослых в структуре патогенетических форм анемии 33%, у подростков 17% и у детей в возрасте до 10 лет 7% [8, 9].

Дисбаланс в обмене железа при АХЗ характеризуется нарушением утилизации железа вследствие захвата свободно циркулирующего сывороточного железа клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), что приводит к снижению его биодоступности для клеток-предшественников красного роста кроветворения. При этом центральную роль в патогенезе АХЗ играет гепсидин – острофазный белок, продукция которого стимулируют интерлейкин-6 (ИЛ-6) и липополисахариды [10–12]. Связываясь с транспортером железа – ферропортином, гепсидин вызывает его деградацию и тем самым снижает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке [11].

Гепсидин, γ -интерфероны и липополисахариды подавляют образование транспортера железа ферропортина-1, что уменьшает поступления железа из макрофага в кровеносное русло и приводит к снижению концентрации сывороточного железа и его доступности красному росту кроветворения [10, 11].

При выявлении в крови высоких концентраций ферритина, более 100 нг/мл, и С-реактивного белка (СРБ), более 5 мг/мл, с большой долей вероятности можно говорить об АХЗ [12, 13]. Для ЖДА характерно отсутствие клинических и лабораторных маркеров воспаления, низкий уровень ферритина (менее 15 нг) и нормальные значения СРБ до 5 г/л [13, 14]. В качестве стандартных лабораторных параметров для диагностики ЖДА и АХЗ ранее использовались ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность (ОЖСС),

трансферрин и степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) [13].

Коррекция анемического синдрома у детей является одной из приоритетных задач в терапии ВЗК у детей, что определяет необходимость своевременного применения препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина (р-ЭПО). Заместительная терапия препаратами железа у больных ВЗК применяется только в 20–28% [14–16]. Бесконтрольное применение препаратов железа при АХЗ может быть опасным, вызывая усиление воспаления и вторичную перегрузку железом [14, 15]. В связи с изложенным целью настоящей работы явилась разработка алгоритма дифференциальной диагностики различных форм анемии с использованием изменений содержания гепсидина в сыворотке крови у детей с ВЗК.

Материалы и методы

Обследовано 186 детей с ВЗК в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст $13 \pm 4,7$ года). Из них было 57 больных ЯК и 81 – БК с длительностью заболевания от 2 мес до 12 лет. 48 условно здоровых детей того же возраста составили референтную группу. Все больные были комплексно обследованы в условиях стационара. На проведение исследований получено информированное согласие больных и их родителей. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. Образцы крови получали из локтевой вены в пластиковые пробирки с ЭДТА. Анализ проводили с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex 2000 I (Япония), определяли следующие параметры: MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, IRF – фракция незрелых ретикулоцитов, Ret-He – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах. Концентрации сывороточного железа, трансферрина, СРБ определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter DxC 600 (США). Уровни ферритина определяли на иммунохимическом анализаторе Architect i1000 SK (Abbott, США). Анализ содержания гепсидина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (The Hepcidin Prohormone Enzyme Immunoassay Kit). Концентрации ИЛ-6 и растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) в крови определяли на иммунохимическом анализаторе Access 2 Beckman Coulter (США). Для дифференциальной диагностики различных вариантов анемии проводили расчет sTfR-ферритинового логарифмического индекса (sTfR/F индекс). Определяли также показатель СНТЖ.

Критериями включения больных в исследование были диагнозы ЯК и БК, подтвержденные клинико-лабораторно, эндоскопически и гистологически. Больные исключались из исследования при наличии сердечной и дыхательной недостаточности, хронической почечной недостаточности, хронической печеночной недостаточности класса А–С по Child–Pugh, лимфопролиферативных заболеваний или злокачественных опухолей, острых или хронических кровопотерь, не связанных с ВЗК. Для диагностики анемии

Характеристика больных с ВЗК

Показатель	ЯК (n = 57)		БК (n = 81)	
	анемия	нет анемии	анемия	нет анемии
Число больных	21 (36,8)	36 (63,2)	28 (34,6)	53 (65,5)
Мальчики/девочки	8/13	21/15	12/16	41/12
Клиническая и клинико-лабораторная активность заболевания	Ремиссия 1 (4,8)	Ремиссия 12 (33,3)	Ремиссия 1 (3,6)	Ремиссия 16 (30,2)
	Низкая 6 (28,6)	Низкая 12 (33,3)	Низкая/ умеренная 6 (21,4)	Низкая/ умеренная 33 (62,3)
	Умеренная 7 (33,3)	Умеренная 8 (22,2)	Высокая 21 (75)	Высокая 4 (7,5)
	Высокая 7 (33,3)	Высокая 4 (11,1)		

Примечание. В скобках – проценты.

использовались международные возрастные критерии ВОЗ для уровня гемоглобина [17].

Распределение больных представлено в таблице. Тяжесть течения ЯК у детей определяли с помощью клинического индекса – PUCAI [18]. При его значениях менее 10 баллов диагностировали ремиссию ЯК, низкую активность при 11–30 баллах, умеренную – при 31–65 баллах и высокую активность при 65–85 баллах. Тяжесть течения БК у детей определяли с помощью клинико-лабораторного индекса PCDAI – ремиссия диагностировалась при его значениях менее 10 баллов, низкая/умеренная активность – при 11–30 баллах и высокая – при 31–100 баллах [19]. У части больных, кому было выполнено эндоскопическое исследование (диагностическая илеоколоноскопия), проводилась оценка эндоскопической активности заболевания – индексов Mayo (для ЯК) или SES-CD (для БК) [20]. Анемический синдром выявлен у 49

(35,5%) детей с ВЗК, при этом частота анемии при ЯК сопоставима с таковой при БК (см. таблицу).

Анемический синдром выявлен у 51,8% больных девочек и у 24,3% мальчиков. В раннем детском возрасте анемический синдром встречался в 57,1% случаев, что достоверно чаще, чем в дошкольном и младшем школьном (36,1%), а также в подростковом возрасте (31,8%).

Для дифференциальной диагностики различных форм анемии использовался алгоритм [14], основанный на анализе концентраций ферритина, sTfR, расчете sTfR-ферритинового логарифмического индекса в зависимости от наличия или отсутствия воспаления (рис. 1).

На основании данных анализа индексов красной крови больные с анемией были распределены на 2 подгруппы: гипохромная микроцитарная анемия (n=30), нормохромная нормоцитарная анемия (n=17). В случае ЖДА и смешанной формы анемии у детей одинаково часто отмечался как нормохромный нормоцитарный характер (30%), так и гипохромный микроцитарный характер (47%) анемии.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного пакета SPSS, версия 16.0. Для установления оптимального порога отсечения (cut-off) использовался индекс Йодена [21].

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что медиана концентраций гепсидина у больных ВЗК вне зависимости от уровня гемоглобина составила 167,2 (83,7; 461,9) нг/мл. Уровень гепсидина у детей с ВЗК с анемией и нормальными значениями гемоглобина существенно не различался (147,8 (76,8; 463,6) и 167,9 (86,3; 456,8) нг/мл соответственно); $p < 0,05$.

Однако у больных ВЗК содержание гепсидина в крови было значительно увеличено по сравнению с его уровнем у условно здоровых детей (43,2 (ДИ 95%: 50,5; 148 нг/мл; $p < 0,05$) (рис. 2).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что наибольшие концентрации гепсидина (323,3 (80,6; 509) нг/мл) выявлены у детей с легкой степенью анемии (n=19) (рис. 3). У детей с нормальным

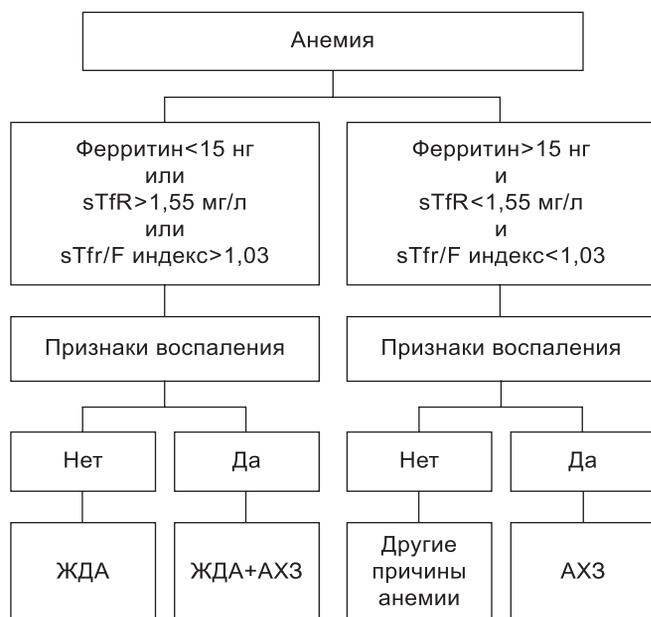


Рис. 1. Дифференциально-диагностический алгоритм различных форм анемии.

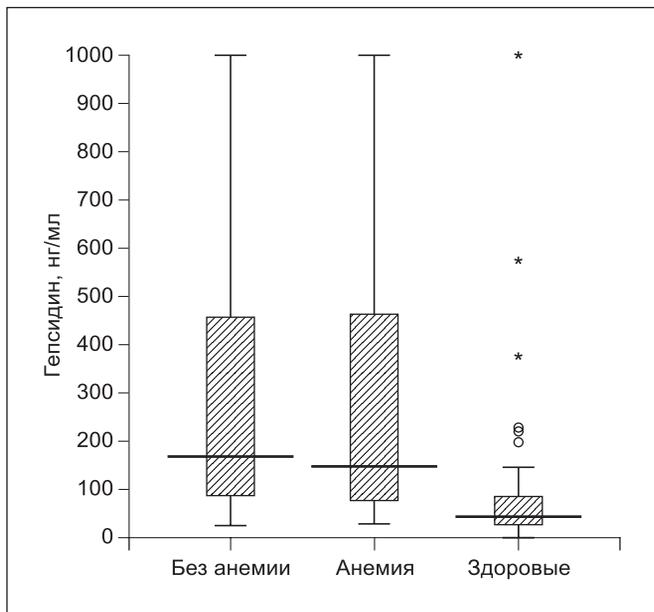


Рис. 2. Изменения концентраций гепсидина у больных с ВЗК и условно здоровых детей.

уровнем гемоглобина и анемией умеренной степени тяжести содержание гепсидина в крови было равно 167,2 (86; 460) нг/мл и 143,3 (75; 443) нг/мл соответственно.

Различия концентрации гепсидина в крови больных с микроцитарной гипохромной анемией и нормоцитарной нормохромной анемии были статистически незначимыми и составляли в среднем 127 (69,4; 441) и 164 (78,6; 459,1) нг/мл соответственно.

Для разделения различных форм анемии на 3 подгруппы нами был использован дифференциально-

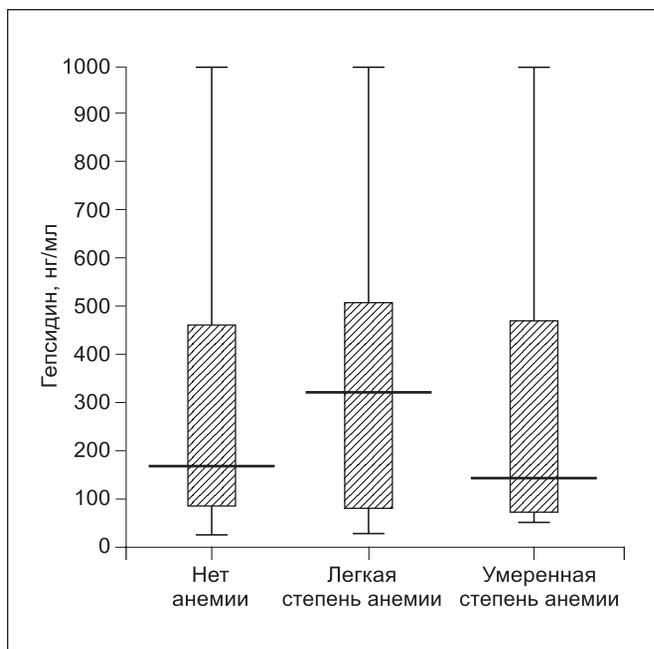


Рис. 3. Изменения концентраций гепсидина в зависимости от степени тяжести анемии у больных ВЗК.

диагностический алгоритм. В 1-ю группу вошли дети с изолированной ЖДА ($n=19$), во 2-ю – с изолированной АХЗ ($n=13$), в 3-ю – больные с сочетанием признаков АХЗ и нарушениями утилизации железа ($n=17$). Группу сравнения составили дети с ВЗК с нормальным уровнем гемоглобина ($n=89$) и условно здоровые дети-доноры ($n=48$).

Анализ уровня гемоглобина в зависимости от формы анемии показал, что только больные с изолированной АХЗ имели высокие концентрации гепсидина в крови (445,5 (283,7; 1000) нг/мл) по сравнению с детьми без анемии (167,9 (86,3; 456,8) нг/мл), изолированной ЖДА (138,7 (84,2; 496,5) нг/мл) и смешанным вариантом анемии (84 (51,5; 190) нг/мл; $p<0,05$).

У детей с изолированной АХЗ установлена умеренная корреляция содержания гепсидина с уровнями ЭПО ($r=0,58$; $p=0,046$), при этом выявлена слабая корреляция гепсидина с концентрацией ферритина ($r=0,4$; $p<0,05$) и отмечена умеренная корреляция гепсидина лишь с уровнями ИЛ-6 ($r=0,5$; $p<0,05$).

Для оценки информативности показателей обмена железа (гепсидин, трансферрин, СНТЖ, сывороточное железо и Ret-He) в диагностике дефицита железа при различных формах анемии у больных ВЗК нами был использован ROC-анализ в двух группах пациентов с воспалением (изолированная АХЗ и смешанный вариант анемии). Площадь под кривой (AUC) для гепсидина для больных с изолированной АХЗ против пациентов со смешанным вариантом анемии

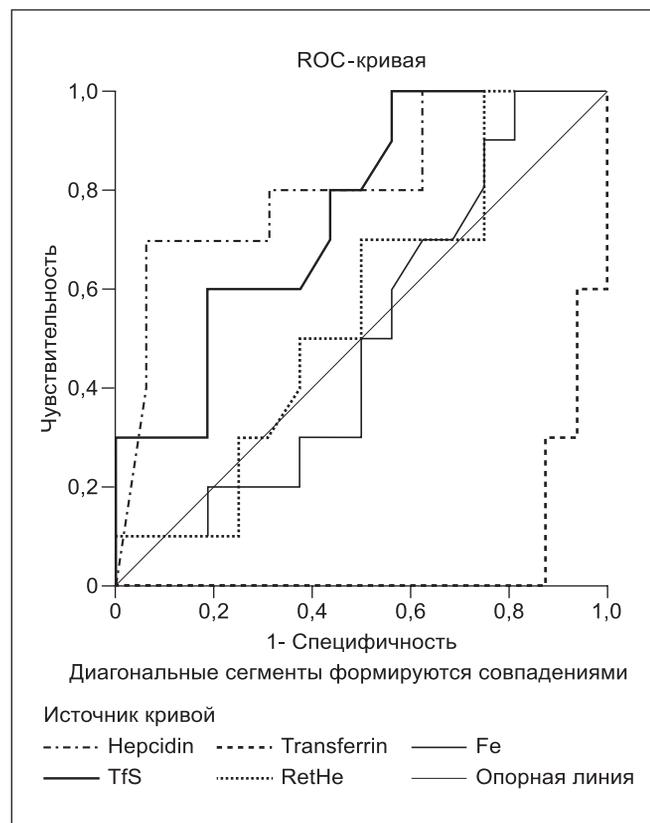


Рис. 4. Площадь под кривой для параметров обмена железа у детей с АХЗ по сравнению с детьми со смешанным вариантом анемии.

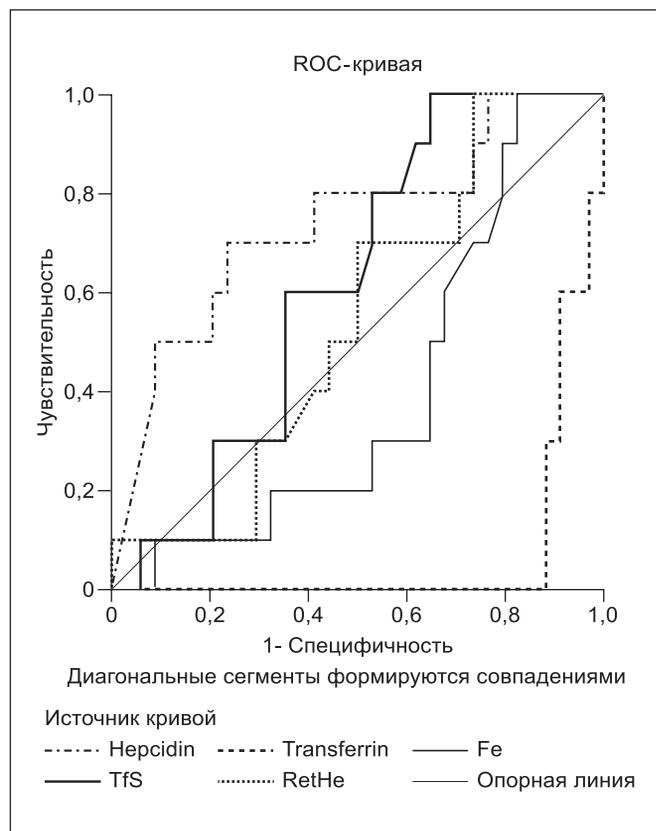


Рис. 5. Площадь под кривой для параметров обмена железа у детей с АХЗ по сравнению с детьми с изолированной ЖДА и смешанной формой анемии.

была 0,81 ($p=0,09$) и среди всех параметров обмена железа была самой большой (рис. 4).

Оптимальным порогом отсечения (cut-off) для гепсидина являлась концентрация 392 нг/мл. Уровень гепсидина ниже, чем 392 нг/мл, с чувствительностью 70% и специфичностью 93% свидетельствовал о смешанной форме анемии.

ROC-анализ также был использован для диагностики дефицита железа у детей с ВЗК, включая детей с анемией, но без воспаления. Площадь под кривой для гепсидина также была самой большой и составила 0,74 ($p=0,095$), что указывает на хорошую диагностическую точность гепсидина среди прочих параметров обмена железа (рис. 5).

Как было указано выше, анемия АХЗ, которая является второй по частоте причиной анемии у пациентов с ВЗК, имеет ряд особенностей: нормохромный и нормоцитарный характер, низкая или умеренная степень тяжести, зависимость тяжести от активности воспаления, нормальный или высокий уровень ферритина, хороший терапевтический эффект противовоспалительной терапии [22–24].

Однако, используя рутинные лабораторные показатели, не всегда можно отделить АХЗ от смешанной формы анемии, что имеет значение в выборе терапии. Нерациональное применение препаратов железа может быть не только неэффективным в случае изолированной АХЗ у пациента, но и принести вред здоровью вследствие развития синдрома вторичной перегрузки железом (синдром вторичного гемохроматоза) [23, 25].

Развитие анемии, несмотря на удовлетворительные запасы железа в депо, — ключевая патогенетическая особенность АХЗ. Открытие прогормона гепсидина позволило прояснить причину нарушений метаболизма железа у детей с ВЗК. В нашем поперечном исследовании установлено, что у детей с ВЗК вне зависимости от наличия анемии концентрации гепсидина в крови были существенно увеличены по сравнению с уровнем у здоровых доноров. Среди больных ВЗК концентрации гепсидина были резко повышены у больных с изолированной АХЗ. Множественный регрессионный анализ показал, что содержание гепсидина в крови тесно коррелирует с уровнем ферритина, но не с клиническими и клинико-лабораторными индексами активности ЯК и БК. Это позволяет полагать, что не активность ВЗК влияет на эндогенную продукцию гепсидина у детей с ВЗК, а наличие запасов (депо) железа. Данный вывод подтверждает также недавнее исследование, в котором пациенты с уровнем ферритина менее 30 мкг/л имели достоверно более низкие значения гепсидина, чем пациенты с нормальными и повышенными уровнями ферритина [26].

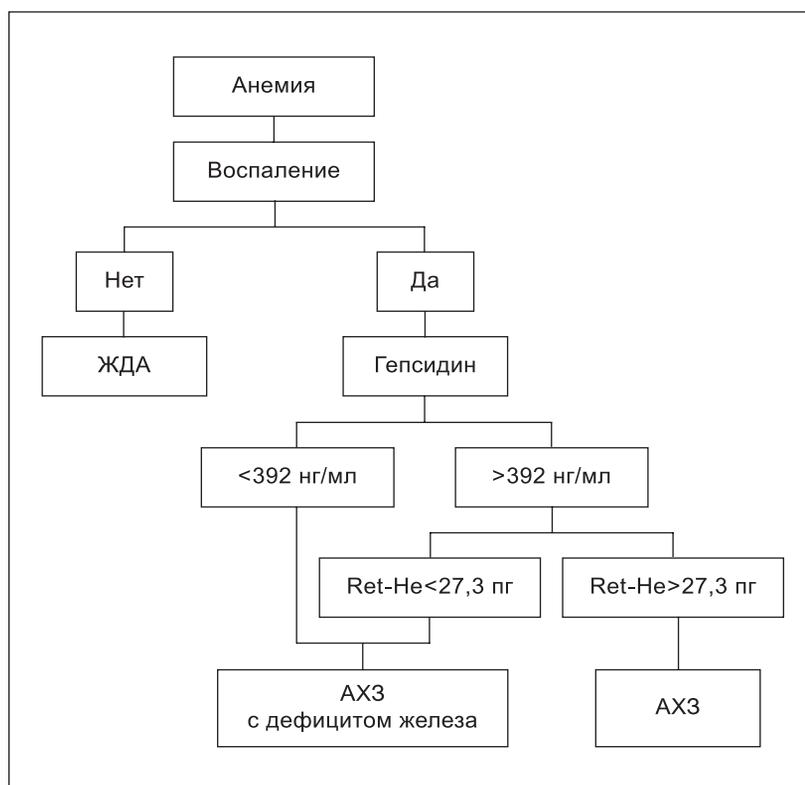


Рис. 6. Дифференциально-диагностический алгоритм определения различных форм анемии у детей с ВЗК.

При исследовании индексов красной крови ни в одном случае не было отмечено макроцитоза и гиперхромии, что подтверждает эпидемиологические данные о низкой распространенности В₁₂ и фолиево-дефицитной анемии среди детей с ВЗК [27]. У больных с изолированной АХЗ чаще преобладал нормохромный нормоцитарный характер анемии (92,3%), однако дети с другими формами имели одинаково часто как нормохромный нормоцитарный характер, так и гипохромный микроцитарный, что говорит о невозможности изолированного использования индексов красной крови для дифференциальной диагностики различных форм анемии.

Очевидно, что достижение успеха в лечении анемии у детей с ВЗК невозможно без терапии основного заболевания, осложнением которого она является. Учитывая влияние провоспалительных цитокинов на выработку гепсидина, выявленную корреляцию уровней ИЛ-6 и гепсидина в нашем исследовании, можно полагать, что современная биологически активная антицитокиновая терапия является эффективной терапевтической опцией как в лечении основного заболевания, так и столь распространенного внекишечного осложнения, каким является анемия [22–24].

Полученные нами данные позволяют предложить модель дифференциальной диагностики с использованием гепсидина для решения вопроса о необходимости применения терапии препаратами железа (рис. 6). У детей с ВЗК при наличии признаков воспаления, уровней ферритина более 15 нг/мл и гепсидина в крови менее 392 нг/мл целесообразно рассматривать смешанную форму анемии (АХЗ с дефицитом железа) и использовать комбинированную терапию препаратами р-ЭПО и препаратами железа. У больных с признаками воспаления и уровнем гепсидина более 390 нг/мл рекомендовано исключить функциональный дефицит железа (анемию вследствие нарушения высвобождения железа из депо) с использованием такого чувствительного маркера, как уровень Ret-He. При активном воспалении, нормальных или повышенных значениях ферритина, концентрации гепсидина в крови более 392 нг/мл и гипорегенераторном характере анемии можно рекомендовать также комбинированную терапию р-ЭПО и препаратами железа.

Таким образом, исследование содержания гепсидина в крови у больных ВЗК представляется необходимым для диагностики дефицита железа и позволяет точнее проводить дифференциальную диагностику различных форм анемии у таких больных, используя определение концентраций гепсидина в качестве дополнительного маркера активности течения ВЗК и наличия анемии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernandes A., Bacalhau S., Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med. Port.* 2011; 24: 333–8.
2. Ravikumara M., Sandhu B.K. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in childhood. *Indian J. Pediatr.* 2006; 73 (8): 717–21.
3. Баранов А.А., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вестник РАМН.* 2011; 6: 36–41.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 5: 4–14.
5. Heyman M.B. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15(1): 63–8.
6. Wells C.W., Lewis S., Barton J.R., Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12(2): 123–30.
7. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm. Bowel Dis.* 2000; 6: 142–50; discussion: 151.
8. Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004; 116 (Suppl. 7A): 44–9.
9. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Анастасевич Н.А. и др. Развитие анемии при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. *Лечащий врач.* <http://www.lvrach.ru/2010/01/11755388/> Last accesses 02.19.2015.
10. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010; 95(2): 175–8.
11. Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol.* 2014; 9(4): 208–13.
12. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011.
13. Полякова С.И., Потапов А.С., Баканов М.И. Ферритин: референсные значения у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2008; 2: 4–8.
14. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H., Bennett M.T., Rehu M., Gasior G.H. et al. 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. *Am. J. Hematol.* 2011; 86(11): 923–7.
15. Ботвиньева В.В., Гордеева О.Б., Потапов А.С., Намазова-Баранова Л.С., Зубкова И.В., Анушенко А.О. и др. Оценка показателей воспалительного ответа и состояния периферического гемопоэза при неспецифическом язвенном колите у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 5: 52–5.
16. Stein J., Bager P., Befrits R., Danese S., Gasche C. Current European practice in diagnosis and treatment of IBD associated anaemia. *J. Crohns Colitis.* 2011; 5: 45–6.
17. WHO. *Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity.* Geneva: World Health Organization; 2011.
18. Turner D., Otley A.R., Mack D., Hyams J., de Bruijne J., Uusoue K. et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007; 133 (2): 423–32.
19. Hyams J., Markowitz J., Otley A., Rosh J., Mack D., Bousvaros A. et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41(4): 416–21.
20. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60(4): 505–12.
21. Fluss R., Faraggi D., Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom. J.* 2005; 47: 458–72.
22. Alves R.A., Miszputen S.J., Figueiredo M.S. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *San Paulo Med. J.* 2014; 132(3): 140–6.
23. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>. (Accessed 19 February 2015).
24. Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin. Chem.* 2002; 48 (7): 1066–76.
25. Полякова С.И., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Сурков А.Н., Сенякович В.М., Баканов М.И. Изменения активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом перегрузки железом. *Российский педиатрический журнал.* 2010; 3: 22–6.
26. Mecklenburg I., Reznik D., Fasler-Kan E., Drewe J., Beglinger C., Hru P. Serum hepcidin concentrations correlate with ferritin in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2014; 8: 1392–7.

26. Wilkins T., Jarvis K., Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am. Fam. Physician.* 2011; 84(12): 1365–75.

Поступила 07.05.15

REFERENCES

- Fernandes A., Bacalhau S., Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med. Port.* 2011; 24: 333–8.
- Ravikumara M., Sandhu B.K. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in childhood. *Indian J. Pediatr.* 2006; 73 (8): 717–21.
- Baranov A.A., Potapov A.S., Tsimbalova E.G. Modern technologies of diagnostics and treatment of inflammatory bowel disease in children. *Vestnik RAMN.* 2011; 6: 36–41. (in Russian)
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'in A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 5: 4–14. (in Russian)
- Heyman M.B. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15(1): 63–8.
- Wells C.W., Lewis S., Barton J.R., Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12(2): 123–30.
- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm. Bowel Dis.* 2000; 6: 142–50; discussion: 151.
- Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004; 116 (Suppl. 7A): 44–9.
- Malkoch A.V., Bel'mer S.V., Anastasevich N.A. Anemia in selected diseases of the gastrointestinal tract in children. *Lechashchiy vrach.* Available at: <http://www.lvrach.ru/2010/01/11755388/>. (Accessed 19 Febr. 2015). (in Russian)
- Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010; 95(2): 175–8.
- Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol.* 2014; 9(4): 208–13.
- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011.
- Polyakova S.I., Potapov A.S., Bakanov M.I. Ferritin: the reference values in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2008; 2: 4–8. (in Russian)
- Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H., Bennett M.T., Rehu M., Gasior G.H/ et al. 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. *Am. J. Hematol.* 2011; 86(11): 923–7.
- Botvin'yeva V.V., Gordeeva O.B., Potapov A.S., Namazova-Baranova L.S., Zubkova I.V., Anushenko A.O. et al. Assessment of inflammatory response indicators and peripheral hemopoiesis at ulcerative colitis in children. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013; 5: 52–5. (in Russian)
- Stein J., Bager P., Befrits R., Danese S., Gasche C. Current European practice in diagnosis and treatment of IBD associated anaemia. *J. Crohns Colitis.* 2011; 5: 45–6.
- WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Turner D., Otley A.R., Mack D., Hyams J., de Bruijne J., Uusoue K. et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007; 133 (2): 423–32.
- Hyams J., Markowitz J., Otley A., Rosh J., Mack D., Bousvaros A. et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41(4): 416–21.
- Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60(4): 505–12.
- Fluss R., Faraggi D., Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom. J.* 2005; 47: 458–72.
- Alves R.A., Miszputen S.J., Figueiredo M.S. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *San Paulo Med. J.* 2014; 132(3): 140–6.
- Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>. (Accessed 19 February 2015).
- Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin. Chem.* 2002; 48 (7): 1066–76.
- Polyakova S.I., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Potapov A.S., Surkov A.N., Senyakonich V.M., Bakanov M.I. Changes in the activity of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with iron overload. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2010; 3: 22–6. (in Russian)
- Mecklenburg I., Reznik Дю, Fasler-Kan Ею, Drewe J., Beglinger C., Hru P. Serum hepcidin concentrations correlate with ferritin in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2014; 8: 1392–7.
- Wilkins T., Jarvis K., Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am. Fam. Physician.* 2011; 84(12): 1365–75.

Received 07.05.15

Сведения об авторах:

Гордеева Ольга Борисовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГБНУ НЦЗД, e-mail: obr@yandex.ru; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., руководитель гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: apotap@mail.com; **Ботвиньева Виктория Владимировна**, засл. деятель науки РФ, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГБНУ НЦЗД; **Цимбалова Екатерина Георгиевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: tsimbalova@list.ru