

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Бельмер С. В.¹, Митина Е. В.¹, Карпина Л. М.², Сметанина Н. С.²

IRON DEFICIENCY ANEMIA AND CHRONIC DISEASE ANEMIA IN CELIAC DISEASE IN CHILDREN

Belmer S. V.¹, Mitina E. V.¹, Karpina L. M.², Smetanina N. S.²

Сергей Викторович Бельмер, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Елена Владимировна Митина, ассистент кафедры госпитальной педиатрии №1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Лариса Михайловна Карпина, зав. отделением гастроэнтерологии ФГУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Наталья Сергеевна Сметанина, д.м.н., профессор, зав.поликлиническим отделением ФГУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, зав. «Лабораторией регуляции эритронов» ФГУ Федерального научно-клинического центра «Детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздрава России, Москва

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России», Москва

² ФГУ «Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития» России, Москва

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Children's Clinical Hospital Russia, Moscow, Russia

**Бельмер
Сергей Викторович
Dr. Belmer S. V.
E-mail:
belmersv@mail.ru**

Резюме

Анемия при целиакии (Ц) может быть связана с дефицитом железа, витаминов, макро- и микроэлементов. Также возможно развитие анемии хронического заболевания (АХЗ), которая связана с активацией провоспалительных цитокинов.

Целью настоящей работы стала оптимизация диагностики и сопроводительного лечения целиакии у детей на основании изучения гетерогенности нарушений обмена железа и механизмов развития анемий (в том числе иммунопатологические), роли анемии хронического заболевания, разработки дифференцированного подхода коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 34 ребенка с целиакией в возрасте от 1,5 до 17 лет, из них 27 детей наблюдались как в активной стадии заболевания, так и в ремиссии. В контрольную группу были включены 25 детей в возрасте от 1 года 2 месяцев до 17 лет, у которых предварительно были исключены какие-либо хронические (в том числе аутоиммунные) заболевания; эти дети наблюдались с диагнозами хронический гастродуоденит и функциональные нарушения моторики толстой кишки. Из специализированных методов обследования проводилось углубленное исследование обмена железа, включая определение уровня гепсидина в крови, а также определение активности провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли [ФНО] - α , интерлейкин [ИЛ] -2, ИЛ-6, ИЛ-10).

Результаты и их обсуждение. При Ц в активной стадии заболевания у 14,71 % детей была диагностирована анемия различной степени тяжести (легкой или средней степени). Среди этих детей отмечалось умеренное снижение содержания сывороточного железа в пределах 2,2–8,0 мкг/мл у 15 из 34 детей (44%), а также выраженное снижение уровня ферритина в сыворотке крови у 59% детей. В активную стадию целиакии у большинства детей наблюдается снижение уровня гепсидина в крови, однако примерно у 20% детей было выявлено его повышение. Это указывает на развитие АХЗ у этих детей. Примерно в активный период средние значения ИЛ-2 достоверно повышены ($p < 0,05$).

Таким образом, нарушение обмена железа при целиакии является результат иммунопатологического процесса, который приводит к снижению всасывания железа в кишечнике в связи с атрофией ворсинок его слизистой оболочки, а также к повышению продукции гепсидина клетками печени и блокирование депо железа с развитием АХЗ.

Ключевые слова: целиакия; железодефицитная анемия; анемия хронического заболевания; гепсидин

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 101 (1):23-29

Summary

Anemia in celiac disease (CD) may be associated with deficiency of iron, vitamins, macro- and micronutrients. It is also possible the development of chronic disease anemia (CDA), associated with activation of proinflammatory cytokines.

The aim of this work is to optimize the diagnosis and treatment of celiac disease in children on the basis of study of iron metabolism disorders heterogeneity, including the role of CDA.

Patients and methods. We observed 34 children with CD aged 1.5 to 17 years, 27 of them children were observed both in the active stage of the disease and in remission. The control group included 25 children aged 1.2 to 17 years who were previously excluded for any chronic (including autoimmune) disease: these children were observed with chronic functional gastrointestinal motility disorders. Special methods of examination were study of iron metabolism, including the determination of the serum hepcidin level, as well as the determination of the serum proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor [TNF] - α , interleukin [IL] -2, IL-6, IL-10).

Results and discussion. In active CD in 14.71% of children anemia of varying severity (mild or moderate) were diagnosed. Among these children we observed mild decrease of serum iron in the range 2.2–8.0 g/ml in 15 of 34 children (44%) and a marked reduction in serum ferritin level in 59% of children. In the active celiac disease in the majority of children there is a decrease in the serum hepcidin, but approximately in 20% of children serum hepcidin level was increased. This indicates the development of CDA in these children. During the active stage the average values of IL-2 was significantly increased ($p < 0.05$).

Thus, the iron metabolism disorders in celiac disease is a result of immunopathological process which results in a reduction in iron absorption in the gut due to the intestinal mucosa villous atrophy and to improve the hepcidin production by liver cells and iron depot blocking with the CDA development in 20% of children.

Keywords: celiac disease, iron deficiency anemia, chronic disease anemia, hepcidin

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 101 (1):23-29

Анемия является наиболее частым проявлением нарушений со стороны крови при заболеваниях кишечника у детей и имеет многофакторное происхождение.

Основными видами анемий, выявляемых у больных гастроэнтерологического профиля, являются железодефицитная анемия (ЖДА), анемия хронических заболеваний (АХЗ), гемолитическая анемия, V_{12} - и фолиеводефицитная анемия.

ЖДА связана либо с повышенной потерей организмом железа, либо с пониженным его поступлением с продуктами питания, либо в результате нарушенного кишечного всасывания. АХЗ, на которую приходится около 10–20 % всех анемий, представляет собой анемию, развивающуюся как следствие острого или хронического воспалительного процесса и обусловленную в значительной степени активацией иммунной системы, продукцией провоспалительных цитокинов.

Анемия часто наблюдается у пациентов с целиакией: у 12–69 % (по данным различных исследователей) пациентов с впервые выявленным заболеванием во всех возрастных группах и примерно у 40 % больных детей [1, 2]. При атипичной форме целиакии анемия может быть единственным симптомом. При этом скрытая целиакия при ЖДА неясного происхождения диагностируется в 5–6 % (по некоторым литературным источникам,

до 20 %) случаев. Развитие анемии при целиакии может быть связано как с дефицитом железа, так и с дефицитом фолиевой кислоты, витамина V_{12} и ряда других нутриентов (меди, цинка, витамина V_6 , пантотеновой кислоты, рибофлавина), а также с повышенной активностью провоспалительных цитокинов (анемия хронического заболевания). Как правило, имеется комбинация нескольких механизмов развития данного состояния.

Анемия при заболеваниях ЖКТ усугубляет их течение, ухудшает прогноз, способствует снижению качества жизни, когнитивных функций, ведет к нарушению психоэмоционального и умственного развития, повышает частоту госпитализаций. Поэтому коррекция анемии при заболеваниях ЖКТ, в основании которой лежит лечение основного заболевания и снижение его активности, требует дифференцированного подхода с учетом индивидуальных особенностей течения патологического процесса в каждом конкретном случае.

В связи с этим целью настоящей работы стала оптимизация диагностики и сопроводительного лечения целиакии у детей на основании изучения гетерогенности нарушений обмена железа и механизмов развития анемий (в том числе иммунопатологические), роли анемии хронического заболевания, разработки дифференцированного подхода коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы исследования

Работа была выполнена на базе отделения гастроэнтерологии (зав. отделением — Л. М. Карпина) ФГУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (главный врач — заслуженный врач РФ, проф. Н. Н. Ваганов).

Под нашим наблюдением находились дети с целиакией (Ц): всего 34 ребенка в возрасте от 1,5 до 17 лет, из них 27 детей наблюдались как в активной стадии заболевания, так и в ремиссии. В контрольную группу были включены 25 детей в возрасте от 1 года 2 месяцев до 17 лет, у которых предварительно были исключены какие-либо хронические (в том числе аутоиммунные) заболевания; эти дети наблюдались с диагнозами хронический гастродуоденит и функциональные нарушения моторики толстой кишки.

Каждая группа пациентов была обследована по единому плану: анализ анамнестических данных, клинический осмотр, лабораторно-инструментальные исследования (общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, копрология, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой

оболочки тонкой кишки). Из специализированных методов обследования проводилось углубленное исследование обмена железа, включая определение уровня гепсидина в крови, а также определение активности провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли [ФНО] - α , интерлейкин [ИЛ] -2, ИЛ-6, ИЛ-10). Специализированные методы (обмен железа и иммунологические аспекты работы) проводились в «Лаборатории регуляции эритронов» (зав. лабораторией проф. Н. С. Сметанина) ФГУ федерального научно-клинического центра «Детская гематология, онкология и иммунология» Минздрава России (директор — член-корр. РАМН, проф. А. Г. Румянцев).

Для статистической оценки полученных результатов были произведены расчеты статистических оценок для всех групп и подгрупп и парных сравнений групповых средних по критерию Стьюдента и групповых медиан по критерию Манна — Уитни, выполнен корреляционный анализ. Описательная статистика и сравнения по t -критерию выполнены с использованием пакета программ *Microsoft Excel* версии для *MS Windows 2007*, корреляционный анализ — с помощью пакета *Statistica 5.0*.

Результаты исследования

При целиакии (Ц) сниженная концентрация гемоглобина в крови (анемия различной степени тяжести) наблюдалась в основном у детей в активной стадии заболевания. Однако средние показатели гематологических параметров оказались не столь информативными, как долгие соотношения. Так, при нормальном уровне

эритроцитов и гемоглобина у большинства обследованных детей нередко наблюдалось снижение показателей насыщения эритроцитов гемоглобином, что указывает на недостаточность железа в организме.

При Ц в активной стадии заболевания у 14,71 % детей была диагностирована анемия различной

Таблица

Результаты гематологического обследования детей с целиакией, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа	Целиакия — активная	Целиакия — ремиссия
Эр, $\times 10^{12}$	$4,98 \pm 0,06$	$4,71 \pm 0,08^*$	$5,15 \pm 0,10^*$
Нб, г/л	$134,76 \pm 4,20$	126 ± 4	141 ± 7
MCV, мкм	$80,42 \pm 1,89$	$79,5 \pm 1,7$	$81,8 \pm 2,8$
MCH, пг	$27,12 \pm 0,78$	$26,6 \pm 0,7$	$27,1 \pm 1,0$
MCHC, г/л	$336 \pm 3,05$	334 ± 3	334 ± 3
сывFe, мкмоль/л	$12,33 \pm 1,68$	$11,5 \pm 1,6$	$12,2 \pm 3,1$
ОЖСС, мкмоль/л	$58,62 \pm 2,28$	$64,6 \pm 2,5^*$	$60,9 \pm 3,6$
НТЖ, %	$21,16 \pm 2,50$	$19,5 \pm 3,1$	$30,4 \pm 8,8$
СФ, нг/мл	$20,09 \pm 3,18$	$11,6 \pm 2,0^*$	$19,9 \pm 10,0$
ТФ, г/л	$3,30 \pm 0,19$	$2,85 \pm 0,39^*$	$2,78 \pm 0,16$
ТФ/СФ	$0,34 \pm 0,08$	$1,04 \pm 0,78^*$	$0,33 \pm 0,12$
Гепсидин, нг/мл	$21,66 \pm 4,51$	$80 \pm 17^*$	$112 \pm 38^*$

Примечание:

* — достоверное различие по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента (двусторонний вариант критерия с неравными средними квадратичными отклонениями) и /или при сравнении групповых медиан по критерию Манна — Уитни).

Сокращения:

НТЖ — насыщение трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, СФ — ферритин сыворотки крови, ТФ — трансферрин, Эр — эритроциты, Нб — гемоглобин, MCV — средний объем эритроцитов — mean corpuscular volume, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците — mean corpuscular hemoglobin, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците — mean cell Hb concentration, RDW — ширина распределения эритроцитов по объему — red-cell distribution width = анизоцитоз.

Рис. 1.

Частота разнонаправленных изменений показателей сывороточного железа и ОЖСС у детей с целиакией в активной стадии

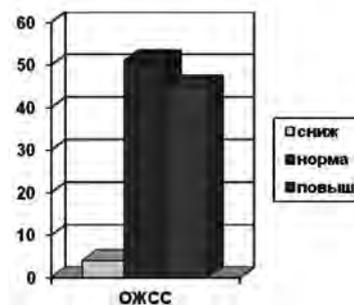
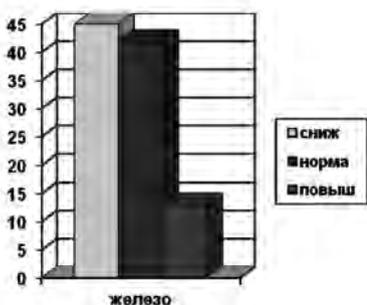


Рис. 2.

Частота разнонаправленных изменений показателей НТЖ и сывороточного ферритина у детей с целиакией в активной стадии

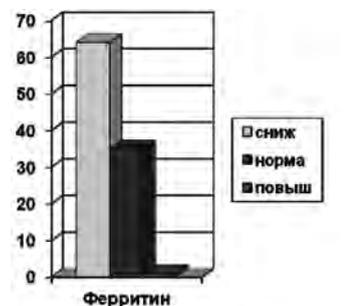
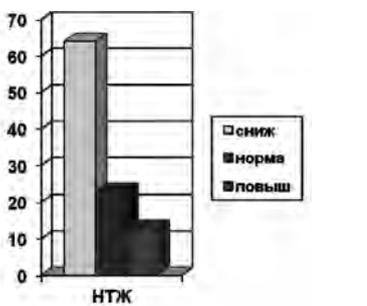


Рис. 3.

Динамика СФ у детей с целиакией

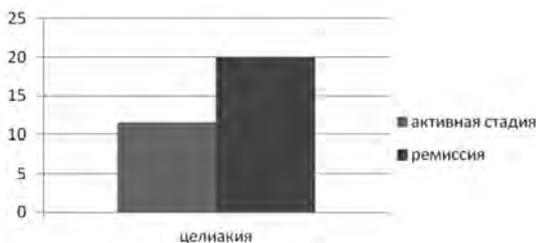


Рис. 4.

Доля больных целиакией с разнонаправленными изменениями уровня гепсидина в крови при целиакии в активной стадии

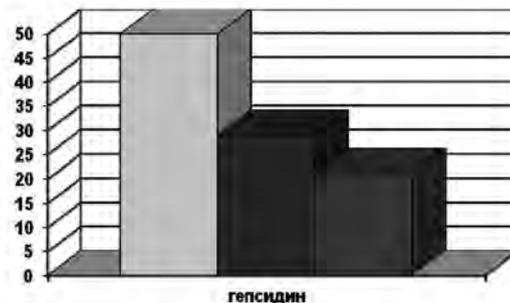
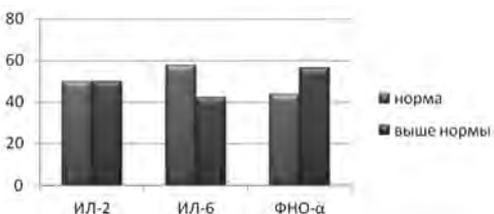


Рис. 5.

Частота изменений уровня провоспалительных цитокинов в крови при целиакии



степени тяжести (легкой или средней степени). Снижение концентрации гемоглобина отмечалось до 87 г/л и сопровождалось ретикулоцитозом до 37 % (у 22 % детей). Среди этих детей отмечалось умеренное снижение содержания сывороточного железа в пределах 2,2–8,0 мкг/мл у 15 из 34 детей (44 %), а также выраженное снижение уровня ферритина в сыворотке крови до 1 г/л у 59 % детей. ОЖСС в сыворотке крови, напротив, в большинстве случаев (у 41 % детей) повышалась до 63,0–91,8 Ед/мл (при норме 45–62 Ед/мл) (Рис. 1 и 2Рис. 2).

Проведенное исследование выявило существенные изменения в динамике ключевого участника обмена железа, сывороточного ферритина. Часть железа, высвобождаемого из гема, включается в состав ферритина и гемосидерина. Ферритин является белком плазмы крови, в ядре которого находится комплекс гидроокиси и фосфата железа. Скорость синтеза ферритина регулируется внутриклеточным содержанием железа, а часть образованного ферритина путем активной секреции или обратного эндоцитоза попадает в циркуляцию, причем количество циркулирующего в крови ферритина соответствует запасам железа. Уровень ферритина в сыворотке крови снижается при дефиците железа в организме, что может быть связано как с недостаточным поступлением железа с пищей, так и при нарушении всасывания, то есть патологических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки. Молекулы ферритина, которые появляются в сыворотке крови во время воспаления, содержат меньше железа, чем в норме [3], так как они, по-видимому, синтезировались недавно. Более того, сывороточный ферритин у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями может происходить из поврежденных клеток.

Сывороточный ферритин является белком острой фазы воспалительного процесса [4]. Поэтому на фоне воспаления повышение концентрации ферритина может наблюдаться даже у пациентов с дефицитом железа, достигая нормальных величин. Более того, при остром воспалении уровень сывороточного ферритина может значительно повышаться в отсутствие каких-либо изменений в общих запасах железа организма [5–7]. Двойственная роль ферритина имеет патогенетическое обоснование: увеличение ферритина сыворотки крови на фоне воспалительного процесса способствует блокированию железа в депо и ограничивает к нему доступ патогенным микроорганизмам.

По нашим данным, средние значения концентрации сывороточного ферритина (СФ) у больных целиакией оставались в пределах нормы, хотя у двух третей детей его содержание в крови и было снижено. В динамике средние значения СФ нарастали, что указывает на его значение при Ц именно как маркера дефицита железа (Рис. 3).

Таким образом, выявленные у детей с Ц сдвиги в обмене железа — гиперрегенераторная анемия легкой/средней степени тяжести на фоне умеренного снижения уровня сывороточного железа, умеренного снижения всех показателей

насыщения эритроцитов гемоглобином, выраженного снижения уровня ферритина в сочетании с повышением концентрации ОЖСС — указывают на железодефицитный характер анемии.

В то же время на возможность развития при целиакии АХЗ указывает в первую очередь повышение у части детей уровня гепсидина в крови, хотя очевидных гематологических признаков АХЗ при этом не наблюдалось.

Обращает на себя внимание также тот факт, что при целиакии в активном периоде заболевания, по нашим данным, наблюдается повышенная продукция ИЛ-2, одного из центральных провоспалительных цитокинов. Важным обстоятельством является и то, что в период ремиссии уровень ИЛ-2 в крови, как и гепсидина, остается выше нормы, что также свидетельствует об иммунологическом компоненте в патогенезе развития анемии на фоне синдрома мальабсорбции.

Гепсидин является белком острой фазы воспаления, который синтезируется печенью в ответ на повышение содержания железа в ткани под влиянием липополисахаридов бактерий или ИЛ-6. Гепсидин тормозит всасывание железа в тонкой кишке, блокирует высвобождение железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Повышение продукции гепсидина в организме может привести к развитию анемии, а недостаток — к избыточному накоплению железа в органах и тканях [8].

По результатам настоящего исследования, в активную стадию целиакии у большинства детей наблюдается относительное снижение уровня гепсидина в крови, естественная реакция на сниженное кишечное всасывание железа. Однако примерно у 20 % детей было выявлено его повышение. Это указывает на то, что по крайней мере у одной пятой больных можно предположить наличие АХЗ в сочетании с ЖДА (Рис. 4).

По результатам нашего исследования при целиакии были выявлены изменения в концентрации некоторых провоспалительных цитокинов, что может обуславливать развитие АХЗ (Рис. 5).

Среди больных целиакией примерно в половине случаев в активный период наблюдается повышение продукции рассматриваемых цитокинов. При этом средние значения ИЛ-2 достоверно повышены ($p < 0,05$) и остаются выше нормального диапазона в период ремиссии. Тенденция к повышению в период ремиссии целиакии наблюдается и в отношении ФНО- α , однако его значения не выходят за пределы нормального диапазона.

Выявленные корреляционные связи между показателями обмена железа отражают существующие закономерности. Снижение уровня железа в крови в связи с нарушением кишечного всасывания приводит к снижению его содержания в транспортных формах (НТЖ, ОЖСС, ЛЖСС) и его внутриклеточных запасов (СФ, ЦПП) с последующим снижением уровня гемоглобина, показателей его содержания в эритроцитах и ответным увеличением синтеза транспортного белка ТФ. Все перечисленные процессы характерны для развития железодефицитной анемии.

На возможность АХЗ указывает в первую очередь повышение уровня гепсидина в крови у части детей с целиакией. С другой стороны, хотя уровень ИЛ-6 в крови в среднем остается

не повышенным, выявлена достоверная положительная корреляция между содержанием данного цитокина в крови с уровнем трансферрина и ОЖСС.

Обсуждение полученных результатов

Дефицит железа при целиакии является результатом прежде всего нарушенного его кишечного всасывания как следствие атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки под влиянием пока еще до конца не расшифрованного иммунопатологического процесса. В результате истощаются запасы железа в организме и развивается ЖДА.

При АХЗ сывороточное железо остается ниже нормальных величин («гипоферремия воспалительных заболеваний») вследствие уменьшения поступления железа в плазму из макрофагов, которые расщепляют гемоглобин эритроцитов, а также в результате усиления блока кишечного всасывания [9]. Ключевым звеном в патогенезе АХЗ является относительная недостаточность эритропоэза (низкая продукция эритроцитов, которая не компенсирует их укороченный период жизни). Через усиление синтеза в печени гепсидина под влиянием воспалительных стимулов, главным образом ИЛ-6, происходит еще большее снижение всасывания железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов. В то же время провоспалительные цитокины, по-видимому, вызывают гипоферремию путем индукции синтеза ферритина и депонирования железа в макрофагах и гепатоцитах. Кроме того, в патогенезе АХЗ может играть подавление провоспалительными цитокинами продукции эритропоэтина [10].

В целом АХЗ в «чистом» виде отличается следующими характеристиками — нормохромная, нормоцитарная, умеренной степени

(гемоглобин — 90–110 г/л), гипопролиферативная с уменьшением сывороточного железа, НТЖ и ОЖСС, с нормальным/несколько пониженным трансферрином, но с нормальным/повышенным уровнем ферритина. При этом чем более хроническое течение анемии, тем она становится более гипохромной с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии [10]. Однако при целиакии имеет место сочетание АХЗ и ЖДА, в связи с чем классическая лабораторная картина АХЗ не наблюдается.

На основании полученных в настоящем исследовании данных можно утверждать, что нарушение обмена железа при целиакии является неотъемлемой составляющей единого иммунопатологического процесса, который может быть представлен следующим образом.

- Развитие иммунопатологического процесса в ответ на поступление глютена в кишечник у чувствительных к нему лиц приводит к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки, следствием чего является снижение всасывания железа и формирование дефицита последнего. Этим путем развивается ЖДА.
- Следствием того же иммунопатологического процесса является повышение продукции гепсидина клетками печени и блокирование депо железа с развитием АХЗ.

Эти данные позволяют утверждать, что анемия при целиакии является именно ее проявлением, а не осложнением.

Выводы

1. При целиакии нарушения в обмене железа, как правило, обусловлены снижением всасывания железа вследствие синдрома мальабсорбции и носит железодефицитный характер. В то же время примерно у пятой части больных наблюдается сочетание железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания.
2. Повышение уровня гепсидина, являющегося белком острой фазы воспаления, у пациентов с целиакией в период ремиссии при отсутствии других лабораторных признаков иммунологической активности указывает на возможный иммунологический аспект в развитии анемии на фоне синдрома мальабсорбции.
3. Обмен железа находится под контролем цитокинов как опосредованно через гепсидин, так и через другие регуляторные пути. Провоспалительный цитокин ИЛ-6 не является единственным фактором контроля уровня гепсидина.
4. Больным с целиакией обосновано углубленное исследование обмена железа даже при наличии нормальных показателей уровня гемоглобина и эритроцитов в крови.

Проведенное нами исследование показывает высокую вероятность развития АХЗ при целиакии у детей. Это направление, безусловно, требует дальнейшей углубленной разработки, однако уже сейчас очевидна необходимость дифференцированного подхода к ведению детей с целиакией и анемией различного характера. Так, в случае синдрома мальабсорбции (в том числе при целиакии) и развитии ЖДА эффективным является назначение препаратов железа, в то время как в случае выявления АХЗ назначение препаратов железа является нецелесообразным (а в ряде случаев даже опасным), так как до достижения ремиссии основного заболевания включение железа в гем будет заблокировано.

План обследования больных целиакией должен включать исследование обмена железа. В план дифференцированного подхода к выбору терапии с учетом возможности развития АХЗ желательна введение определение уровня гепсидина в крови. Можно предположить, что дальнейшие исследования помогут не только более глубоко понять механизмы развития анемии, но и оптимизировать диагностический и лечебный процесс у больных целиакией.

Литература

1. *Unsworth D. J., Lock F. J., Harvey R. F.* Iron deficiency anaemia in premenopausal women // *Lancet*.— 1999.— Vol. 353.— P. 1100.
2. *Lo W., Sano K., Lebowitz B. et al.* Changing presentation of adult celiac disease // *Dig. Dis. Sci.*— 2003.— Vol. 48.— P. 395–398.
3. *Tencate J., Wolthuis A., Westernius B., van Deursen C.* The iron content of serum ferritin physiological importance and diagnostic value // *Eur. J. Clin. Biochem.*— 1997.— Vol. 35.— P. 53–56.
4. *Konijn A. M., Hershko C.* The anaemia of inflammation and chronic disease.— In: *Iron in Immunity Cancer and Inflammation* / Eds. M. De Sousa, J.H. Brock.— Chichester: John Wiley A. Sons, 1989.— P. 11–143.
5. *Birgegard G., Hellgan R., Killander A. et al.* Serum ferritin during infection // *Scand. Haematol.*— 1978.— Vol. 21.— P. 333–340.
6. *Matzner G., Konijn A. M., Hershko C.* Serum ferritin in haematologic malignancies // *Am. J. Haematol.*— 1980.— Vol. 9.— P. 13–22.
7. *Lipschits D. A., Cook J. D., Finch C. A.* A clinical evaluation of serum ferritin // *N. Engl. J. Med.*— 1974.— Vol. 290.— P. 1213–1216.
8. *Литвинов А. В., Иванян А. Н., Никифорович И. И.* Роль гепсидина в развитии анемии у беременных // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2010.— № 1.— С. 11–14.
9. *Weinberg E. D.* Iron therapy and cancer // *KidneyInt.*— 1999.— Vol. 55, Suppl. 69.— S131–S134.
10. *Румянцев А. Г., Морцакова Е. Ф., Павлов А. Д.* Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий.— М., 2003.— 448 с.