

# Особенности течения рефрактерных форм анемии у детей с хроническим гепатитом В

Ф. И. ИНОЯТОВА, Г. З. ИНОГАМОВА, Ш. У. АБДУМАДЖИДОВА, А. Х. АХМЕДОВА, Н. К. ВАЛИЕВА, Ф. Г. АБДУЛЛАЕВА, В. И. САБИТОВА, Н. А. ИКРАМОВА, Ф. Р. МУЗАФФАРОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан

Обследование 125 детей, больных хроническим гепатитом В (ХГВ) с сопутствующей анемией, позволило установить частоту рефрактерных ее форм (52,5%). На фоне рефрактерной анемии заболевание протекало тяжелее, о чем свидетельствовало превалирование выраженных форм ХГВ (71,4%). Выявлены патогномичные для анемического процесса клинические симптомы. В генезе развития анемии при ХГВ у детей рассматриваются два патогенетических варианта течения: первый характеризуется истинным дефицитом железа со спектром феррокинетических маркеров, свойственных железодефицитной анемии; второй — перераспределительным дефицитом железа, характерным для гемосидерического состояния и развития рефрактерности.

**Ключевые слова:** Хронический гепатит В, анемия, дети, маркеры феррокинетики

## Clinical Features of Refractory Forms of Anemia in Children with Chronic Hepatitis B

F. I. Inoyatova, G. Z. Inogamova, Sh. Yu. Abdumadjidova, A. Kh. Akhmedova, N. K. Valieva, F. G. Abdullaeva, V. I. Sabitova, N. A. Ikramova, F. R. Muzaffarova

Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Examination of 125 children with chronic hepatitis B and concomitant anemia has determined the frequency of refractory forms of anemia (52,5%). The disease progressed more severely on the background of anemia, which was indicated by the prevalence of CHB forms with severe activity (71,4%). The pathognomonic symptoms of anemic processes were revealed. Two pathogenetic variants of the anemia genesis in children with CHB are being considered: the first is defined by veritable iron deficiency with ferrokinetic markers of iron-deficiency anemia; the second — by relocationable iron deficit that is typical for hemosiderosis and refractoriness development.

**Key words:** chronic viral hepatitis, anemia, children, ferrokinetic markers

**Контактная информация:** Иноятова Флора Ильясовна — д.м.н., проф., зав. отд. гепатологии РСНПМЦП; Узбекистан, 100019, Ташкент, С. Рахимовский район, ул. Чимбай 2, проезд Талант 3; (99871) 228-78-27; hepar.child2011@yandex.ru

УДК 616.36-022:578.891

Масштабность распространения анемий среди населения, особенно в детской популяции (до 46–65% по данным ВОЗ, 2005) и, сохраняющаяся на протяжении последних десятилетий высокая заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии, согласно ВОЗ, 2008) сформировали глобальную проблему, из-за огромного экономического и социального ущерба обществу и государству [1–3]. Становится очевидным, что особого внимания заслуживает контингент детей, больных хроническими вирусными гепатитами, у которых частота встречаемости анемии воспаления достигает до 94,6% случаев, что дает основание рассматривать эту нозологию как один из неблагоприятных факторов прогрессирования хронической вирусной патологии печени [1, 4, 5]. Нередко проблема может усугубляться развитием рефрактерных форм анемии к ферротерапии (до 40%), которые требуют своего решения. Рассматривается тесная взаимосвязь патогенетических аспектов изучаемых нозологий, с одной стороны, патологического процесса в печени, в частности, снижения абсорбции железа в кишечнике в результате вирусной персистенции в энтероцитах, участия печени в синтезе белков, транспортирующих и депонирующих железо, развития оккультного гемолиза эритроцитов, нарушения реутилизации железа и эритропоэза и т. д. [6]. С другой — анемического процесса, гемической и тканевой гипоксии, нарушения системы ПОЛ/АОС и внутриклеточного метаболизма, формирование мембранопатий, синдрома регенераторно-пластической дисфункции и т. д., инициатором которых является также вирусная репликация [4]. В конечном итоге это способствует угнетению общей сопротивляемости мак-

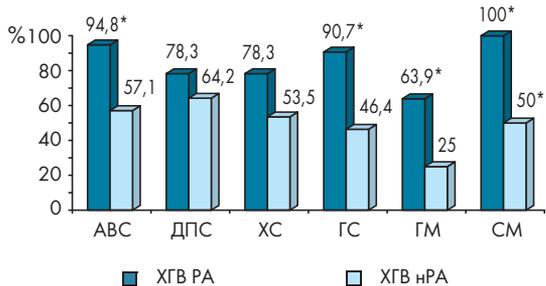
роорганизма и делает реальными прогрессирующие ХГВ. Если учесть недавнее открытие недостающего звена в сложном механизме эритропоэза — гепсидина (HPS) — как одного из основных регуляторов гомеостаза железа, синтезируемого гепатоцитами [7–9], то можно утверждать не только о значительной роли печени в генезе развития анемии, но и по-новому взглянуть на патогенез анемии воспаления в условиях хронической вирусной персистенции. С учетом того, что HPS контролирует уровень внеклеточного железа путем регулирования кишечной абсорбции, плацентарного транспорта и высвобождения железа из депо, а также, будучи филогенетически древним фактором, обладает прямым бактерицидным действием и способностью повышать резистентность организма [10, 11].

Таким образом, высокая вероятность развития анемии воспаления при ХГВ у детей, особенно рефрактерных форм, заставило нас более пристально взглянуть на проблему сочетанной патологии. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием раскрытых феррокинетических схем анемии при ХГВ у детей, спектра ее клинических проявлений и мотивов принятия решения о лечении рефрактерных форм анемии и выбора адекватного специфического препарата.

**Целью** исследования явилась оценка особенностей клинического течения и феррокинетики рефрактерных форм анемии воспаления у детей, больных ХГВ.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 125 детей в возрасте от 3 до 16 лет, больных ХГВ с сопутствующей анемией (мальчиков



**Рисунок 1.** Частота клинических синдромов ХГВ у детей в зависимости от формы течения анемии, % (АВС — астеновегетативный синдром, ДПС — диспепсический, ХС — холестатический, ГС — геморрагический, ГМ — гепатомегалия, СМ — спленомегалия; \* — достоверность различий к группе сравнения  $p < 0,05-0,001$ )

62,4% и девочек 37,6%). У 33,6% больных диагностирована выраженная, у 44,8% — умеренная и у 21,6% — минимальная степень активность ХГВ. Длительность заболевания составила  $6,2 \pm 0,4$  года. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнеза болезни, данных клинического обследования, ряда серологических, биохимических и инструментальных исследований в соответствии критериям диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей [6]. Факт анемии устанавливался согласно критериям ВОЗ — концентрация гемоглобина в крови ниже 120 г/л с учетом возрастных особенностей [11]. Верификация по тяжести проводилась по уровню Hb. Так, 34,4% детей были с I степенью анемии, 48,0% — со II степенью и

17,6% детей — с III степенью анемии. Из всего числа детей — 97 больных (I группа) были с рефрактерной анемией (РА), не ответившие на лечение препаратом железа. Остальные 28 детей с нерепрактерной анемией (нРА) — ответившие на лечение — составили II группу. Контрольную группу составили 19 практически здоровых детей.

Биохимическое исследование крови включало определение: активности АлАТ, АсАТ, содержания общего и С-реактивного белка, общего и прямого билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, фибриногена и протромбина унифицированными методами на биохимическом анализаторе ФП-901 с использованием наборов «HUMEN» (Германия). Среднемолекулярные пептиды (СМП) исследовались спектро-фотометрическим методом (Габрилян Н. И., 1982). Вирусологическую верификацию (HBV, HCV, HDV) проводили методом ИФА и ПЦР с использованием наборов фирмы «ДНК-Технология» и тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Методом ИФА определяли параметры феррокинетики, таких маркеров, как гепсидин (HPS), трансферрин (ТР), растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR), сывороточное железо, ферритин (ФР), интерлейкин-6 (IL-6) с использованием наборов «Biochemmask», Москва (2012) и «Bachem Group», США (2011). Высчитывался коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по отношению уровня растворимых трансферриновых рецепторов к  $\log$  ферритина. Полученные результаты были подвергнуты математической обработке методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2000.

**Таблица 1.** Симптомы, характерные для анемического процесса при ХГВ у детей

Симптомы	ХГВ на фоне РА, (I) n = 97		ХГВ на фоне нРА, (II) n = 28		P
	абс.	%	абс.	%	
Головокружение	89	92,8 ± 2,8	15	53,5 ± 9,4	< 0,001
Шум в ушах	56	57,7 ± 5,6	9	32,1 ± 8,8	< 0,001
Сердцебиение	67	69,0 ± 4,6	9	32,1 ± 8,8	< 0,05
Ломкость ногтей	82	85,5 ± 3,6	16	57,1 ± 9,3	< 0,01
Акроцианоз ногтей	85	87,6 ± 3,3	10	35,7 ± 9,0	< 0,001
Деформация ногтей	30	30,9 ± 4,6	2	7,1 ± 4,8	< 0,001
Выпадение волос	60	61,9 ± 4,9	11	39,3 ± 9,2	< 0,05
Трещины на пальцах	41	42,3 ± 5,0	3	10,7 ± 5,8	< 0,001
Трещины в углах рта	27	27,8 ± 4,5	6	21,4 ± 7,7	> 0,05
Пикацизм	41	42,3 ± 5,0	6	21,4 ± 7,7	< 0,05
Пагофагия	33	34,0 ± 4,8	2	7,1 ± 4,8	< 0,001
Пристрастие к неприятным запахам	45	46,9 ± 5,0	7	25,0 ± 8,1	< 0,05
Стоматит	45	46,9 ± 5,0	7	25,0 ± 8,1	< 0,05
Глоссит	27	27,8 ± 4,5	7	25,0 ± 8,1	> 0,05

P — достоверность различий между обследуемыми группами

## Результаты и их обсуждение

Обследование детей, больных ХГВ с сопутствующей анемией, позволило установить частоту встречаемости рефрактерных форм анемии в 77,6% случаев. Анализ клинического течения хронического гепатита показал, что на фоне РА заболевание протекало значительно тяжелее, пролонгировался период обострения заболевания в среднем на  $3,7 \pm 0,1$  дня, о чем также свидетельствовало превалирование более выраженных форм заболевания (71,4%).

Наиболее характерными жалобами на фоне РА у больных ХГВ (табл. 1) явились головокружения и потемнения в глазах, усиливающиеся при ортостатических перемещениях (92,8% против 53,5% детей с нРА,  $p < 0,001$ ).

Изучение симптомов, характерных для анемического процесса позволило выделить такие жалобы, как шум в ушах и сердцебиения, которые чаще предъявляли больные дети на фоне РА (57,1 и 69% против 32,1%,  $p < 0,05$ ). При осмотре обращали на себя внимание такие проявления, как ломкость и акроцианоз ногтей (85,5 и 87,6% против 57,1 и 35,7%), деформация ногтевых пластин (30,9% против 7,1%), сухость и обильное выпадение волос (61,9% против 39,3%) трещины на «подушечках» пальцев (42,3% против 10,7% соответственно группам с РА и нРА,  $p < 0,001-0,05$ ). Характерно чаще в I группе детей выявлялись аномальные изменения вкуса (pica chlorotica) в виде пикацизма — поедание глины, мела, земли, сырого теста (в 2 раза), пагофагии — поедание замороженных продуктов и льда (в 4,7 раза), патоосмии — пристрастия к неприятным запахам, как лака, краски, ацетона и др. (в 1,8 раза) и склонности к развитию стоматита (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ). В тоже время, развитие глоссита встречалось практически с одинаковой частотой в обеих группах.

Среди клинических синдромов ХГВ у больных с РА достоверно ( $p < 0,05-0,001$ ) чаще отмечались симптомы астеновегетативного в виде жалоб на слабость, быструю утомляемость, нарушение сна и головные боли (94,8%), геморрагического синдромов в виде носовых кровотечений и экхимозов (90,7%) и выраженная гепатоспленомегалия (63,9%) с быстрым прогрессированием заболевания (рис. 1). Также обращало внимание превалирование (на 32,2%) снижения массы тела среди детей с РА (69,0% про-

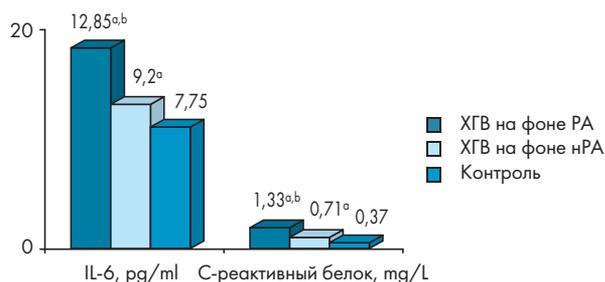
тив 32,1% больных группы контроля,  $p < 0,05$ ). При этом выраженность отдельных внепеченочных признаков в виде пальмарной эритемы, капиллярной сети на щеках и сосудистых «звездочек» и венозных коллатералей проявлялась у большинства больных независимо от характера течения анемии (92,8—100%).

Полученные данные биохимического исследования свидетельствовали о более глубоких нарушениях функционального состояния печени у детей, больных ХГВ с рефрактерным течением анемии. Ведущими биохимическими показателями поражения печени являлись синдромы: цитолиза с развитием характерной длительной гиперферментемии (77,3%), мезенхимально-воспалительный (83,5%) и эндотоксемии (92,8%). Так, средние значения АлАТ достигали  $2,87 \pm 0,10$  мкмоль/лс, что в 1,4 раза превышало аналогичный показатель детей, больных ХГВ с нРА ( $1,99 \pm 0,12$  мкмоль/лс,  $p < 0,001$ ) и в более чем 4,2 раза контрольные значения ( $0,68 \pm 0,02$  мкмоль/лс,  $p < 0,001$ ). Аналогичную картину наблюдали в отношении второго индикатора цитолиза — АсАТ, который составил  $2,00 \pm 0,10$  мкмоль/лс,  $1,00 \pm 0,09$  мкмоль/лс и  $0,38 \pm 0,02$  мкмоль/лс соответственно у детей I, II и контрольной групп ( $p < 0,001$ ). При этом важно отметить, что в большинстве случаев (76,2%) у детей с рефрактерным течением анемии выявлялась длительная гиперферментемия, сохранявшаяся на протяжении нескольких месяцев. О мезенхимально-воспалительных нарушениях при ХГВ на фоне РА у детей свидетельствовало повышение уровней тимоловой пробы и гаммаглобулина относительно контрольных значений в среднем в 4,0 раза и в 2,0 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом уровень тимоловой пробы достигал  $14,7 \pm 0,62$  ед. и гаммаглобулина —  $32,8 \pm 0,68\%$ . В группе детей с нРА указанные параметры находились достоверно ниже, чем у детей с РА, но все же значительно превышали контрольные параметры ( $10,2 \pm 0,46$  ед. и  $26,6 \pm 0,88\%$  против  $3,6 \pm 0,20$  ед. и  $15,7 \pm 0,47\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Значения среднемолекулярных пептидов значительно превышали аналогичный показатель контрольной группы (в более чем 10,3 раза,  $p < 0,001$ ), уровень которого колебался от 0,66 до 3,45 мг/мл. При этом наибольшее повышение регистрировалось у детей с РА, что в среднем составило  $2,88 \pm 0,12$  мг/мл, относительно меньше у больных с нРА — в среднем  $2,49 \pm$

Таблица 2. Феррокинетиические маркеры у детей, больных ХГВ, в зависимости от вида течения анемии

Показатель	ХГВ, на фоне РА, n = 97	ХГВ, на фоне нРА, n = 28	Контроль	$P_{1-2}$
Гепсидин, ng/ml	$6,367 \pm 0,86^*$	$16,680 \pm 4,12^*$	$39,4 \pm 6,5$	$< 0,05$
Сыв. железо, мкмоль/л	$8,76 \pm 1,22^*$	$4,67 \pm 0,86^*$	$15,4 \pm 0,86$	$< 0,01$
Ферритин, ng/ml	$124,3 \pm 2,42^*$	$31,8 \pm 1,82^*$	$62,2 \pm 1,21$	$< 0,001$
Трансферин, mg/dl	$166,9 \pm 4,23^*$	$365,5 \pm 7,6^*$	$275,6 \pm 4,4$	$< 0,001$
sTfR, мкг/мл	$1,37 \pm 0,47$	$2,66 \pm 0,40^*$	$1,38 \pm 0,02$	$< 0,05$
КНТ	$0,867 \pm 0,19$	$2,256 \pm 0,16^*$	$0,769 \pm 0,10$	$< 0,001$

P — достоверность различий между исследуемыми группами; \* — к контролю ( $p < 0,05-0,001$ )



**Рисунок 2.** Маркеры системного воспаления у детей, больных ХГВ на фоне анемии (а — достоверность различий к контролю; б — между исследуемыми группами ( $p < 0,05-0,01$ ))

$\pm 0,10$  мг/мл, при контроле —  $0,24 \pm 0,02$  мг/мл ( $p < 0,01$  между исследуемыми группами).

Сравнительный анализ феррокинетических маркеров выявил неоднозначность в параметрах, которые в целом зависели от формы анемии на фоне ХГВ (табл. 2).

Так, на фоне общего дефицита железа наиболее низкие его значения отмечались среди детей с нРА ( $4,67 \pm 0,86$  мкмоль/л). При этом, у больных с РА уровень ФР в более чем 3,9 раза превышал аналогичный показатель у других обследуемых детей ( $p < 0,001$ ). Уровень ТР у данной категории детей был снижен до  $166,9 \pm 4,23$  мг/дл, тогда как в группе детей с нРА повышен до  $365,5 \pm 7,6$  мг/дл (при контроле  $275,6 \pm 4,4$  мг/дл,  $p < 0,01$ ).

Одинаковая тенденция отмечалась в изменениях sTfR и КНТ. Если у детей с РА имели приближенные значения к контролю параметры и статистически не различались, то в группе детей с нерепаративной анемией эти значения значительно были повышены (sTfR — до  $2,66 \pm 0,40$  мкг/мл и КНТ — до  $2,256 \pm 0,16$ ). Показатели КНТ свидетельствовали о том, что дети, больные ХГВ с нРА имели «истинный» дефицит железа, в то время как больные с РА распределились неоднозначно. В целом, если средний уровень КНТ равнялся  $0,867 \pm 0,19$ , то при индивидуальном анализе в 61,9% случаев КНТ был  $< 1$  (отсутствие дефицита железа), в 16,7% случаев — в пределах 1–2 (скрытый дефицит) и в 21,4% случаев  $> 2$  (истинный дефицит железа). Учитывая сложившуюся ситуацию, можно заключить о необходимости определения КНТ у детей с РА для выяснения степени дефицита железа и соответственно назначения дифференцированного подхода к лечению этих больных ХГВ.

Что касается параметров гепсидина, то его уровень был снижен в обеих группах, независимо от характера течения анемии ( $p < 0,001$ ). При этом наиболее низкие значения  $6,367 \pm 0,86$  нг/мл (в контроле  $39,4 \pm 6,5$  нг/мл) отмечались среди детей с РА. Если учесть, что гепсидин — протеин из 25 аминокислот — синтезируется в гепатоцитах под влиянием фермента метриптазы [7, 10], а также то, что большинство больных с РА были с выраженной активностью ХГВ, то можно именно этим объяснить низкое его содержание в крови. Из других лабораторных показателей у больных ХГВ с РА информативностью отличались показатели общего анализа крови (анизоцитоз (80,9%), пойкилоцитоз (73,8%) и снижение процента насыщения эритроцитов Hb ниже 0,7 (57,1%,  $p < 0,05$ ).

Далее исследование маркеров системного воспаления у данной категории больных детей выявило при рефрактерной анемии высокие значения параметров (рис. 2). Так, из 97 представленных образцов сыворотки крови детей с РА средний уровень интерлейкина-6 соответствовал  $12,85 \pm 0,50$  pg/ml, при общем колебании предельных значений от 9,2 pg/ml до 16,5 pg/ml, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше показателей у детей с нРА ( $9,20 \pm 0,43$  pg/ml) и в контроле ( $7,75 \pm 0,75$  pg/ml). Причем статистической разницы между последними не было установлено ( $p > 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечалась в показателях С-реактивного белка. Так, при общих предельных колебаниях от 0,45 до 1,86 мг/л, у детей с РА средний уровень находился в границе  $1,33 \pm 0,19$  мг/л, что было значительно выше относительно такового детей с нРА ( $0,71 \pm 0,14$  мг/л,  $p < 0,001$ ) и в контроле ( $0,37 \pm 0,10$  мг/л,  $p < 0,001$ ).

### Заключение

Таким образом, можно заключить, что особого внимания заслуживает контингент детей, больных ХГВ, где частота встречаемости анемии воспаления может достигать 94,6% случаев [5, 6]. Согласно нашим данным, в половине случаев (52,5%) развивается рефрактерное течение анемии, что дает основание рассматривать эту нозологию как один из факторов прогрессирования хронической вирусной патологии печени у детей. При этом на фоне РА заболевание протекало значительно тяжелее, о чем свидетельствовало превалирование более выраженных форм заболевания (71,4%) со стойким преобладанием астеновегетативного (95,2%), геморрагического (91,6%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (59,5%). Из симптомов, характерных для анемического процесса акцентировались такие, как головокружения, акроцианоз и деформация ногтей, трещины на пальцах и пагофагия.

Ведущими биохимическими показателями поражения печени являлись синдромы: цитолиза с характерной длительной гиперферментемией, мезенхимально-воспалительный и эндотоксемии.

В генезе развития анемии при ХГВ у детей рассматривались два патогенетических варианта течения. Первый характеризовался истинным дефицитом железа (КНТ  $> 2$ ) с раскладкой феррокинетических маркеров, свойственных железодефицитной анемии — повышение трансферринового спектра на фоне сниженных значений сывороточного железа и ферритина; второй — перераспределительным дефицитом железа (КНТ  $< 1$ ), характерным для гемосидерического состояния — повышение ферритина и снижение трансферринового показателя. При этом развитие второго варианта, характерного для рефрактерного течения анемии, по-видимому, необходимо рассматривать как пролонгированный стресс-фактор, ведущий к прогрессирующему и тяжелому течению ХГВ у детей.

Для РА характерен также высокий воспалительный индекс. На наш взгляд, с увеличением активности заболевания в результате целого каскада метаболических сдвигов вирусного генеза, как репликация вирусов в клетках РЭС, супрессия костномозгового кроветворения, явления гиперспленизма, кровотока из варикозно расширенных вен, гемолиз эритроцитов и т. д. [1, 3], в конечном итоге проис-

ходит истощение компенсаторно-адаптационных возможностей организма с трансформацией на определенном этапе первого вышеуказанного механизма нарушения метаболизма железа во второй и развития рефрактерного течения анемии. Следовательно, выявление низкого гемоглобина, ЦП и эритропении не может служить основой для начала терапии препаратами железа. Для выявления дефицита железа «истинного», либо накопительного генеза, необходим дополнительный феррокинетический мониторинг с применением диагностических маркеров: ферритина, трансферина, sTfR и вычисления КНТ.

Таким образом, найденные изменения при анемии и при ХГВ отражали вирус-индуцированные патологические стресс-реакции, в ходе которых в результате различных метаболических сдвигов формируются повреждающие механизмы и, способствующие прогрессированию ХГВ. Принимая во внимание вышеизложенное, лечение рефрактерных форм анемий при ХГВ у детей остается трудной задачей, которая требует своего решения. Необоснованное назначение препаратов железа в лечении РА у детей, больных ХГВ не только не будет иметь эффекта, но и может принести вред больному в виде снижения антиоксидантной защиты, иммуносупрессии и т. п. [8]. Для определения оптимальных терапевтических режимов лечения РА при ХГВ у детей необходимы проспективные контролируемые исследования с учетом выявленных патогенетических схем развития анемии воспаления.

## Литература:

1. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: Монография. — ГЕОТАР-медиа: Москва, 2012. — 640 с.
2. WHO/UNICEF/ UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. — Copenhagen, 2005. — P. 114.
3. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей: Монография. — Ибн Сино: Ташкент, 1997. — 102 с.
4. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний // Анемия. — 2005. — № 4. — С. 4–10.
5. Железодефицитная анемия у детей с патологией органов пищеварения / Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Бабаян М.Л. и др. // РМЖ. — 2004. — № 3. — С. 12–20.
6. Özatlı D. Erythrocytes: Anemias in Chronic Liver Diseases // Hematology. — 2000. — № 5. — P. 69–76.
7. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 1. — С. 67–74.
8. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 / Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O. et al. // Br. J. Haematol. — 2007. — № 2. — P. 253–262.
9. Hcpidin in iron overload disorders / Papnicolaou G., Tzilianos M., Christakis J. et al. // Blood. — 2005. — V. 105. — P. 4103–4105.
10. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор и новый диагностический маркер // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 18–23.
11. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression / Babbitt J.L., Huang F., Wrighting D.M. et al. // Nat. Genet. — 2006. — № 5. — P. 531–539.

**Уважаемые коллеги!**  
**Для того, чтобы стать членом**  
**Ассоциации педиатров-инфекционистов,**  
**необходимо зарегистрироваться на сайте [www.detinf.ru](http://www.detinf.ru)**