

Клинико-лабораторные аспекты хронического гепатита В на фоне рефрактерной анемии воспаления у детей Узбекистана

Ф. И. ИНОЯТОВА, Х. М. КАДЫРХОДЖАЕВА, Г. З. ИНОГАМОВА, А. Х. АХМЕДОВА,
Н. К. ВАЛИЕВА, Ф. Г. АБДУЛЛАЕВА, Н. А. ИКРАМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
Министерства здравоохранения РУз, Ташкент, Узбекистан

ilar papers at core.ac.uk

патогенетическим проявлением которого является развитие синдрома перегрузки железом (СПЖ). Выявлено, что на фоне увеличения степени выраженности СПЖ нарастают частота прогрессирующих форм заболевания со стойким преобладанием астеновегетативного, геморрагического синдромов и выраженной гепатоспленомегалии. При этом ведущими биохимическими синдромами явились: наличие цитолиза с длительной гиперферментемией, эндотоксемии и мезенхимально-воспалительный синдром. Установлена прямо пропорциональная зависимость уровня пептида гепсидин-25 от степени выраженности СПЖ, чем выше презентативность СПЖ, тем выше уровень подавления экспрессии пептида в гепатоцитах. Диагностически значимыми тестами тяжелых форм СПЖ при ХГВ у детей являются присутствие гемосидерина в моче и увеличение уровня sIL-6R в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический гепатит В, синдром перегрузки железом, дети

Для цитирования: Ф. И. Иноятова, Х. М. Кадырходжаева, Г. З. Иногамова, А. Х. Ахмедова, Н. К. Валиева, Ф. Г. Абдуллаева, Н. А. Икрамова. Клинико-лабораторные аспекты хронического гепатита В на фоне рефрактерной анемии воспаления у детей Узбекистана. Детские инфекции. 2017. 16(3):24-27. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-24-27

Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Hepatitis B on the background of Refractory Anemia of Inflammation in Children of Uzbekistan

F. I. Inoyatova, Kh. M. Kadyrkhodjaeva, G. Z. Inogamova, A. Kh. Akhmedova, N. K. Valieva, F. G. Abdullaeva, N. A. Ikramova

Republican specialized scientific-practical medical center pediatrics of Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent

A total of 75 children with chronic hepatitis B (ChHB) with a refractory variant of anemia of inflammation (AV) course were examined, the pathogenetic manifestation of which was the development of iron overload syndrome (IOS). It was revealed that against the background of an increase in the severity of the IOS, the incidence of progressive forms of the disease with persistent prevalence of asthenovegetative, hemorrhagic syndromes and severe hepatosplenomegaly increased. At the same time, the leading biochemical syndromes were the presence of cytolysis with prolonged hyperfermentemia, endotoxemia and mesenchymal inflammatory syndrome. A directly proportional dependence of the hepcidin-25 peptide level on the degree of expression of the IOS, the higher the presentation of the IOS, the higher the level of suppression of peptide expression in hepatocytes. Diagnostically significant tests of severe forms of IOS in ChHB in children are the presence of hemosiderin in the urine and an increase in the level of sIL-6R in the serum.

Keywords: chronic hepatitis B, iron overload syndrome, children

For citation: F.I. Inoyatova, Kh. M. Kadyrkhodjaeva, G.Z. Inogamova, A.Kh. Akhmedova, N.K. Valieva, F.G. Abdullaeva, N.A. Ikramova. Clinical and laboratory aspects of chronic hepatitis B on the background of refractory anemia of inflammation in children of Uzbekistan. Detskie Infektsii=Children's infections. 2017. 16 (3):24-27. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-24-27

Контактная информация: Иноятова Флора Ильясовна, д.м.н, профессор, зав. отделом гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз; Узбекистан, Ташкент, 100179, 2-ой Чимбай, проезд Талант 3; (99871) 229-38-75; hepar.child@yandex.ru [Flora I. Inoyatova, M.D., Professor, Head of Hepatology Department of the Republic Specialized Scientific-practical medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of Uzbekistan; Tashkent; (99871) 229-38-75; hepar.child@yandex.ru]

Иногамова Гульноза Захиджановна (Gulnoza Inogamova), к.м.н., старший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; (99890) 928-69-19; igz.science@yandex.ru

Ахмедова Акида Хотамовна (Akida Akhmedova), к.м.н., старший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; (99893) 384-90-45; akida_63@mail.ru

Валиева Наргиза Кабилджановна (Nargiza Valiyeva), к.м.н., младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; (99890) 955-85-55; nargizvalieva.yandex.ru

Абдуллаева Феруза Гафуровна (Feruz Abdullaeva), к.м.н., младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; (99894) 652-30-20; fabdullaeva@yandex.com

Икрамова Нодира Анваровна (Nodira Ikramova), младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; (99894) 624-50-27; nodira-ikramova@yandex.com

Кадырходжаева Хилола Маруфовна (Hilola Kadyrkhodjaeva), младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; (99894) 619-42-86; khilolakhadirhodjaeva@mail.ru

Несмотря на проведение вакцинации против гепатита В и достижения в области диагностики и лечения хронических гепатитов у детей, данная проблема остается актуальной для отечественного и мирового здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 500 млн. человек инфицированных вирусом гепатита В. Ежегодно 50 млн. человек заражаются гепатитом В, который входит в первую десятку причин смертности населения, унося ежегодно

жизни около 1,5 млн. человек [1]. Угроза здоровью населения, особенно в детской популяции, обусловлена высокой вероятностью развития прогрессирующих форм хронических гепатитов В (ХГВ) вплоть до стадии цирроза (30–70%) и рака печени (5–30%), ведущих к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и летальным исходам (2,7–5,4% всех случаев детской смертности) [2, 3]. Нередко прогрессирование заболевания у детей обусловлено негативным влиянием сопутствующей патологии,

в числе которых одно из первых мест занимает анемия воспаления (АВ). Согласно информационным источникам, из всей группы анемий хронических заболеваний на долю АВ с развитием перегрузки железом приходится 22%. Вариация частоты АВ при хронической вирусной патологии печени находится в пределах 50–80% случаев, из них рефрактерных к ферротерапии — от 25–50%, причиной которых является перегрузка железом [4–7]. По нашим данным, у детей, больных ХГВ частота АВ составила 94,6%, из числа которой в 60,7% случаев течение обозначилось как рефрактерное к лечению железосодержащими препаратами. Это можно поставить в причинную связь с медико-биологическими и социальными факторами: рутинная диагностика — 99,3% (определение триады параметров: гемоглобин, эритроциты и цветной показатель), частые рецидивы — 98,4%, нарушение режима питания — 97,5%, несвоевременная диагностика — 65%, полное игнорирование лечения — 30% [3], а также недостаточная диагностическая достоверность существующих сывороточных тестов синдрома перегрузки железом (СПЖ), выпадение из поля зрения скрытых и начальных стадий данного синдрома, профиброгенная активность гепатоцитов и многофакторность молекулярных механизмов во внутри- и внеклеточной регуляции [8, 9]. Наряду с трудностями в диагностике таких форм у детей, больных ХГВ акцентируются вопросы о высокой частоте развития прогрессирования заболевания, влияющей на качество жизни и показатели выживаемости больных, дискуссионным остаётся вопрос лечения СПЖ. В целом, сложность проблемы обусловлена небольшим количеством современных научных исследований у детей в этом направлении.

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования явилось изучение феррокинетических маркеров и особенностей течения ХГВ в зависимости от степени выраженности рефрактерного варианта анемии воспаления (синдрома перегрузки железом) у детей.

Материалы и методы исследования

Обследовано 75 детей, больных ХГВ с синдромом перегрузки железом в возрасте от 3 до 18 лет (3–7 лет — 6,7% детей; 7–10 лет — 17,3%, 11–14 лет — 36% и 15–18 лет — 40%), мальчиков 82,7% и девочек 17,3%. У 48,0% больных диагностирована выраженная, у 52,0% — умеренная активность ХГВ. Обращало внимание отсутствие регистрации минимальной активности заболевания у данной категории больных детей. Длительность заболевания составила в среднем $6,2 \pm 0,4$ лет. Диагноз ХГВ устанавливали на основании данных анамнеза болезни, клинических, серологических, лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с критериями диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей. В диагностике рефрактерного варианта течения анемии воспаления использовался «Алгоритм диагностики анемии воспаления у детей, больных ХГВ» [10], согласно которому вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле stfR/Log ферритина. При КНТ < 1,02 диагностируют рефрактерный вариант АВ, проявляющийся синдромом перегрузки железом организма (КНТ > 2,13 — нерепрактерный вариант АВ,



Рисунок 1. Частота клинических синдромов ХГВ у детей в зависимости от степени СПЖ. АВС — астеновегетативный синдром, ДПС — диспепсический синдром, ХС — холестатический синдром, ГС — геморрагический, ВПП — внепеченочные признаки, ГМ — гепатомегалия, СМ — спленомегалия (* — достоверность различий к группе сравнения ($p < 0,05–0,001$))

протекающий с истинным дефицитом железа по типу ЖДА). При распределении детей на группы учитывались, разработанные критерии оценки степени СПЖ у детей с ХГВ: КНТ > 0,5 — легкая степень СПЖ (57,3% детей) и КНТ < 0,5 — среднетяжелая степень СПЖ (42,7% детей). Анализ предполагал только внутригрупповое сравнение. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей и 30 детей, больных ХГВ с железодефицитной анемией (ЖДА).

Анализ анамнеза выявил, что из искусственных путей передачи НВУ-инфекции посттрансузиционные формы регистрировались в 9,3%. Из неартифициальных путей передачи вертикальный путь заражения выявлен в 16,2% случаев. В числе обследованных больных 82,6% детей были вакцинированы (17,4% детей из сельской местности не вакцинированы), но в силу разных причин иммунизация была не полной.

Вирусологическую верификацию (НВУ, НСВ, НДВ) проводили методом ИФА и ПЦР с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Методом ИФА определяли: пептид гепсидин-25 (активная форма), который обладает высокой биологической активностью и реализует основные свои функции в виде регуляции метаболизма железа через ферропортиновую систему [11–15]; растворимый рецептор интерлейкина 6 (sIL-6R) ферритин (Ft), растворимый рецептор трансферрина (stfR) в сыворотке крови («Biochemmask», Москва). При помощи реакции на берлинскую лазурь определяли гемосидерин в моче.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением Excell-программы и вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Изучение особенностей клинического течения ХГВ у детей позволило установить разнообразный характер проявлений в зависимости от степени выраженности СПЖ (рис. 1). Так, среди клинических синдромов ХГВ у де-

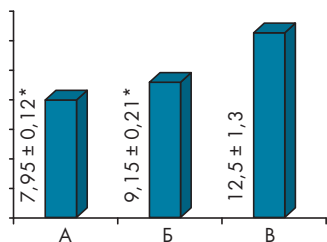


Рисунок 2. Уровень Гепсидина-25 в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ, ng/ml; * — достоверность различий к группе детей, больных ХГВ с ЖДА, ($p < 0,05-0,001$)

А — дети, больные ХГВ с СПЖ среднетяжелой степени (КНТ $> 0,5$); Б — дети, больные ХГВ с СПЖ легкой степени (КНТ $< 0,5$); В — дети, больные ХГВ с ЖДА

тей со среднетяжелой степенью СПЖ достоверно чаще отмечались симптомы астеновегетативного синдрома (93,4%) по сравнению с детьми с СПЖ легкой степени (72,4%, $p < 0,05$). Геморрагический синдром проявлялся в виде носовых кровотечений, кровоточивости десен и экхимозов, где данные симптомы также преобладали среди больных со среднетяжелой степенью СПЖ (76,7% против 37,4% детей с легкой степенью СПЖ, $p < 0,001$). Статистическое подтверждение получили такие симптомы, как большие размеры (свыше 5 см) печени и селезенки, где гепатомегалия в 2,2 раза и спленомегалия в 1,4 раза чаще регистрировались среди больных со среднетяжелой степенью активности ($p < 0,05$). Проявления других синдромов, таких как диспепсический, холестатический и внепеченочные признаки, хотя и выявили тенденцию к увеличению частоты встречаемости симптомов среди детей с СПЖ среднетяжелой степени, но достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Клинический анализ детей, больных ХГВ позволил определить характерные для СПЖ условно-специфические симптомы, которые преобладали среди детей со среднетяжелой степенью СПЖ. При этом информативными оказались такие жалобы, как ортостатические головокружения (90,6%), шум в ушах (60,5%), дизурия (26,9%); эпителиальный синдром в виде акроцианоза ногтей (81,3%), микротрещин на пальцах (58,1%), ломкости и выпадения волос (53,4%), заедов в углах рта (30,2%). Достоверно чаще у данной категории детей выявлялись аномальные изменения вкуса (*prica chlorotica*) в виде пикацизма — поедание глины, мела, земли, сырого теста (в 1,3 раза), пагофагии — поедание замороженных продуктов и льда (в 1,3 раза) и патоосмии — пристрастие к неприятным запахам — нюхали лак, краски, ацетон и др. (в 1,4 раза, относительно группы детей с легкой степенью СПЖ, $p < 0,05$).

Анализ маркерного профиля HBV-инфекции также свидетельствовал о преобладании активной репликации вируса: (HBeAg — 76,4% и HBV-DNA — 82,3%) среди детей со среднетяжелой степенью СПЖ по сравнению с легкой ($p < 0,05$). При этом, количественный анализ ПЦР подтвердил высокую вирусную нагрузку у детей со среднетяжелой степенью СПЖ (в пределах 10^5-10^7 копий/мл против 10^3-5 копий/мл у детей с легкой сте-

пенью СПЖ). Следовательно, выраженность вирусной активности прямо пропорционально коррелировала со степенью СПЖ — чем ниже уровень КНТ, тем выше активность патологического процесса, что трактовалось нами как неблагоприятный фактор в плане прогноза рефрактерного варианта течения АВ у детей с ХГВ. Это отражалось на биохимических параметрах функционального состояния печени, которые свидетельствовали о более глубоких нарушениях на фоне среднетяжелой степени СПЖ у детей, больных ХГВ ($p < 0,001$). Ведущими биохимическими показателями поражения печени явились синдромы: цитолиза с развитием длительной гиперферментемии (78,6%), эндотоксемии (97,6%) и мезенхимально-воспалительный (90,6%).

Согласно данным литературы, в развитии АВ основная регуляторная роль принадлежит пептиду гепсидин (HPS), который синтезируется в гепатоцитах. В транскрипции HPS задействованы три основных внутриклеточных сигнальных пути: JAK/STAT, GREB-N/N и BMP/SMAD. Основными триггер-факторами запуска сигнальных путей являются цитокины, различающиеся по механизму биологического действия, гипоксия, а также белки вируса, которые напрямую могут снижать экспрессию гена HPS и коррелировать с избытком железа в организме [6, 11, 14, 16, 17]. Учитывая данные факты, дальнейшим этапом явилось исследование данного пептида у обследуемых больных (рис. 2). Так, уровень гепсидина-25 был снижен в 1,5 раза у детей с среднетяжелой степенью СПЖ ($9,15 \pm 0,21$ ng/ml) и 1,4 раза — у детей с легкой степенью СПЖ ($7,95 \pm 0,12$ ng/ml) по сравнению с группой детей, больных ХГВ с ЖДА ($12,5 \pm 1,3$ ng/ml, $p < 0,001$). Следовательно, чем выше презентативность СПЖ, тем выше уровень подавления экспрессии гепсидина-25 в гепатоцитах.

Известно, что провоспалительный цитокин (IL-6) оказывает немаловажное влияние на механизм развития АВ у детей с ХГВ через связывание с мембранным рецептором на поверхности клеток, исследовать активность которых представляет большие трудности [18, 19]. Роль цитокина IL-6 в механизме развития воспаления при ХГВ состоит в его способности запуска внутриклеточной цитозольной сигнальной JAK/STAT-системы транскрипции гепсидина в гепатоцитах, который является одним из главных в условиях хронического воспаления в печени. Согласно данным литературы, активация данного сигнального пути опосредуется IL-6 через связывание со своим рецептором (IL-6R) классическим (gp80) и транссигнальным (gp130) путями передачи сигнала. Если учесть, что многие рецепторы цитокинов имеют растворимые формы, которые обладают способностью связываться с лигандами (гликопротеидами) — субъединицы, преобразующие сигналы, то, на наш взгляд, было целесообразно исследовать у данных детей sIL-6R- растворимые формы рецептора интерлейкина — 6 [7, 20]. Так, уровень sIL-6R в сыворотке крови у детей, больных ХГВ с СПЖ среднетяжелой степени соответствовал $6,34 \pm 0,35$ ng/ml, что было в 1,4 раза выше, чем у детей с легкой степенью СПЖ ($4,28 \pm 0,17$ ng/ml, $p < 0,05$). Следовательно, чем выше степень выраженности СПЖ, тем ниже связь IL-6 с его мемб-

ранным рецептором на поверхности клетки, что, по-видимому, приводит к поломке внутриклеточной сигнальной системы транскрипции гепсидина-25 в гепатоцитах. Это формирует прогрессирование двух взаимоусугубляющих процессов в организме больных детей.

Наряду с этим, избыток железа в организме откладывается в виде гемосидерина — коллоидный оксид железа — в различных органах и тканях, и может дойти до токсического уровня, приводя к нарушению биологических функций органов и тканей [8]. Учитывая это, мы исследовали гемосидерин в моче у детей, больных ХГВ на фоне СПЖ, где его наличие выявлялось в 29,3% случаев. В их числе были дети только со среднетяжелой степенью СПЖ ($p < 0,05$), что позволило рассматривать этот маркер одним из критериев прогрессирования заболевания.

Выводы

■ Особенности клинического течения ХГВ с рефрактерным вариантом течения АВ (синдром перегрузки железом) выявлено, что на фоне увеличения степени выраженности СПЖ нарастала частота прогрессирующих форм заболевания со стойким преобладанием астеновегетативного (93,4%), геморрагического (76,7%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (55,8%). Информативными в диагностике СПЖ при ХГВ у детей являются такие условно-специфические симптомы, как ортостатические головокружения, шум в ушах и эпителиальный синдром.

■ Биохимические нарушения при ХГВ у детей со среднетяжелой степенью СПЖ характеризуются глубокими нарушениями функционального состояния печени в виде: цитолиза (100%) с длительной гиперферментемией (78,6%), эндотоксемии (97,6%) и мезенхимально-воспалительного синдрома (90,6%).

■ Уровень гепсидина-25 прямо пропорционально зависит от степени выраженности синдрома перегрузки железом — чем выше презентативность СПЖ, тем выше уровень подавления экспрессии гепсидина-25, что свидетельствует о поломке молекулярных механизмов метаболизма железа на уровне гепатоцитов при ХГВ у детей.

■ В диагностике тяжелых форм СПЖ организма у детей, больных ХГВ, значимыми тестами являются присутствие гемосидерина в моче и увеличение уровня растворимых рецепторов интерлейкина-6 в сыворотке крови ($> 6,34$ ng/ml).

Литература/References:

1. Раков А.Л., Лобзин Ю.В., Горбаков В.В. и др. Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов. Прил. к Т.232. Воен. мед. журнал. М.: Воен. Изд., 2002: 996. [Rakov A.L., Lobzin Yu.V., Gorbakov V.V. and others. Actual problems of hepatology: epidemiology of viral hepatitis. Ad. to T.232. Military medical Journal. M.: Military Ed., 2002: 996. (In Russ.)]
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005: 536. [Diseases of the liver and biliary tract: A guide for doctors. Ed. V.T. Ivashkin. 2 nd ed., Rev. and additional. Moscow: Izd. House of «M-Vestii», 2005: 536. (In Russ.)]
3. Иноятлова Ф.И. Хронический вирусный гепатит В у детей. Ташкент: Изд. «Шарк», 2009: 415. [Inoyatova F.I. Chronic viral hepatitis B in children. Tashkent: Ed. Shark, 2009: 415. (In Russ.)]

4. Кулагина Е.А., и др. Клинико-генетическое исследование синдрома перегрузки железом при хронических диффузных заболеваниях печени. БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМП. 2009, 3:36—41. [Kulagina EA, et al. Clinical and genetic study of iron overload syndrome in chronic diffuse liver diseases. RAMP BULLETIN. 2009, 3: 36—41. (In Russ.)]
5. Охотникова Е.Н. Анемия при хронических заболеваниях. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012, 5—6:54—55. [Okhotnikova E.N. Anemia in chronic diseases. Clinical Immunology. Allergology. Infectology. 2012, 5—6: 54—55. (In Russ.)]
6. Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O. et al. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. Br. J. Haematol. 2007, 2:253—262.
7. Wiess G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. Biochim. Biophys. Acta. 2008, dio:10.
8. Богущ Л.С., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. Роль C282Y и H63D мутаций гена HFE в формировании вторичной перегрузки железом. Мед. панорама. 2009:52—55. [Bogush L.S., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G. Role of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in the formation of secondary iron overload. Med. panorama. 2009: 52—55. (In Russ.)]
9. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний. Анемия. 2005, 4: 4—10. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Sarkisova I.A. Pathogenesis and clinical significance of anemia of chronic diseases. Anemia. 2005, 4: 4—10. (In Russ.)]
10. Иноятлова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З. и др. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. Информ. письмо. Ташкент. 2013:10. [Inoyatova F.I., Abdumadzhidova Sh.U., Inogamova G.Z. Some aspects of the pathogenesis and diagnosis of anemia of inflammation in children with chronic hepatitis B. Inform. letter. Tashkent. 2013: 10. (In Russ.)]
11. Алиева А.М., Намазова-Баранова Л.С., Казюкова Т.В., Студеникин В.М. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях. Детские инфекции. 2017, 16(1):21—27. [Alieva A.M., Namazova-Baranova L.S., Kazyukova T.V., Studenikin V.M. Representations of iron metabolism in children in normal and infectious diseases. Detskie Infektsii=Children's infections. 2017, 16 (1): 21—27. (In Russ.)]
12. Ramey G., Deschemin J.C., Durel B., et al. Hepsidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. Haematologica. 2009; 95:501—4.
13. Смирнов О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепсидин и его место в системе врожденного иммунитета. Р.Ж.Г.Г.К. 2008, 2:48—54. [Smirnov O.A. The iron-regulatory hormone of the liver is hepsidin and its place in the system of innate immunity. Russ.Jour.Gastr.Hepat.Koloproct. 2008, 2: 48—54. (In Russ.)]
14. Papnicolaou G., Trilianos M., Christakis J. et al. Hepsidin in iron overload disorders. Blood. 2005, 105:4103—4105.
15. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009, 1:18—23. [Mayanskiy N.A., Semikina E.L. Hepsidine: the main regulator of iron metabolism and a new diagnostic marker. Diagnostic issues in pediatrics. 2009, 1: 18—23. (In Russ.)]
16. Park C., Valore E., Waring A. et al. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J.boil.Chem. 2001, 276:7806—7810.
17. Nemeth E., Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepsidin. Annu. Rev. Nutr. 2006; 26:323—42.
18. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. Il 6 mediates hypoferrremia in inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepsidin. J.Clin. Invest. 2004; 113: 1271—1276.
19. Corradini E., Meynard D., Wu Q., et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice. Hepatology. 2011; 54:273—84.
20. Ohgami R.S., Campagna D.R., McDonald A., et al. The Steap proteins are metalloredutases. Blood. 2006; 108:1388—94.