

в ответ на увеличение концентрации параметров коагуляционного звена гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда М.В., Лопухина М.В., Фомина В.М., Лопухин В.О. Особенности лабораторного контроля за терапией варфарином у больных с ОКС // Тер. арх. — 2005. — №10. — С. 68–71.
2. Барбараш О.Л., Карташян Э.С., Капиталан В.В. и др. Распространённость и клиничко-прогностическая значимость «непоражённых» коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом // Тер. арх. — 2011. — №1. — С. 47–53.
3. Грацианский Н.А. К публикации обновлённого руководства Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъёма сегмента ST // Кардиология. — 2007. — №9. — С. 24–33.
4. Грацианский Н.А. Анти тромботическая терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Кардиология. — 2010. — №6. — С. 4–21.
5. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы её медикаментозной коррекции // Кардиология. — 2010. — №5. — С. 54–60.
6. Комаров А.Л., Сироткина О.В., Деев А.Д., и др. Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2009. — №11. — С. 4–10.
7. Мазаев А.А., Наймушин Я.А., Хаспекова С.Г. и др. Фактор Виллебранда и растворимый Ресектин у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эптифибидом // Кардиология. — 2007. — №6. — С. 4–9.
8. Панченко Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трёхлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. — 2009. — №10. — С. 9–15.
9. Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST // Кардиология. — 2008. — №4. — С. 77–95.
10. Рагино Ю.И., Баум В.А., Полонская Я.В. и др. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда // Кардиология. — 2009. — №9. — С. 7–8.
11. Явелов И.С. Анти тромботическая терапия после обострения коронарной болезни сердца у больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов // Сердце. — 2010. — №2. — С. 47–53.
12. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Transfus. Med. Rev. — 2007. — Vol. 21. — P. 101–117.
13. Choi B.G., Vilahur G., Ibanez B. et al. Measures of thrombosis and fibrinolysis // Clin. Lab. Med. — 2006. — Vol. 26. — P. 655–678.
14. Fuchigami S., Kaikita K., Soejima K. et al. Changes in plasma von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) levels in patients with unstable angina // Thromb. Res. — 2008. — Vol. 122. — P. 618–623.
15. Kaczmarzyk-Radka A., Lenartowska L., Lewczuk J. Dysfunction of coagulation processes in patients after acute coronary syndrome — therapeutic implications // Pol. Merkur. Lekarski. — 2010. — Vol. 28. — P. 293–296.

УДК 616.155.194.125: [612.461.275+612.392.45]

T2

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОГО КОМПЛЕКСА В РАЗВИТИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МАЛОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ

Дарико Альдиберовна Байтаева^{1*}, Станислав Семёнович Бессмельцев²

¹Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова, г. Баку,

²НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург

Реферат

Цель. Определить значение основных показателей метаболизма порфиринов и маркёров обмена железа в развитии анемического синдрома при малой форме β -талассемии.

Методы. Обследованы 58 больных малой формой β -талассемии с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и 150 пациентов с малой формой β -талассемии без сопутствующей ферментопатии. Для верификации диагноза β -талассемии использовали электрофорез гемоглобина. Исследовали основные показатели порфиринового обмена в эритроцитах и моче в сопоставлении с запасами железа в сыворотке крови, костном мозге и печени.

Результаты. Показано, что определение растворимых трансферриновых рецепторов и цинкпротопорфирина — альтернатива исследованию сывороточного железа. При малой форме β -талассемии изменения в обмене железа — не единственная причина гипохромной микроцитарной анемии. Большая роль принадлежит изменениям концентрации свободных форм порфиринов в эритроцитах. С их помощью выделены дифференциально-диагностические признаки, отличающие малую форму от других форм β -талассемии и железодефицитного состояния. При малой форме β -талассемии независимо от сопутствующей ферментопатии присутствует нестабильность основных показателей метаболизма железорпорфиринового комплекса.

Вывод. Для определения степени тяжести анемии диагностическую ценность представляет расширенное исследование показателей обмена железа в сочетании с определением предшественников порфиринового обмена и свободных эритроцитарных порфиринов.

Ключевые слова: малая форма β -талассемии, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, уропорфирин, копропорфирин, протопорфирин, порфибилиноген, цинкпротопорфирин, сывороточное железо.

THE METABOLIC ROLE OF THE IRON PORPHYRIN COMPLEX IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH MINOR FORM OF β -THALASSEMIA D.A. Baytaeva¹, S.S. Bessmeltsev². ¹Azerbaijan Research Institute of Hematology and Transfusiology named after B.A. Eyvazov, Baku, ²Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg. **Aim.** To determine the significance of the main indicators of metabolism of porphyrins and markers of iron metabolism in the development of anemic syndrome during β -thalassemia minor. **Methods.** Examined were 58 patients with β -thalassemia minor with a concomitant deficiency of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase and 150 patients β -thalassemia minor without the concomitant enzymopathy. Hemoglobin electrophoresis was used to verify the diagnosis of β -thalassemia. Evaluated were the main indicators of porphyrin metabolism in the erythrocytes and urine in comparison with the reserve pool of iron in the blood serum, bone marrow and liver. **Results.** It has been shown that the assessment of soluble transferrin receptors and zinc protoporphyrin – is an alternative to assessing serum iron. Changes in the metabolism of iron is not the only cause of hypochromic microcytic anemia in patients with β -thalassemia minor. A large role is played by the fluctuations of the concentration of free forms of porphyrins in erythrocytes. With their help developed were differential diagnostic criteria, which distinguish the minor form from other forms of β -thalassemia and other iron deficiency states. During β -thalassemia minor, regardless of concomitant enzymopathy present was the instability of the main indicators of metabolism of the iron porphyrin complex. **Conclusion.** Extended evaluation of indicators of iron metabolism in conjunction with the assessment of precursors of porphyrin metabolism and free erythrocyte porphyrins is of high diagnostic value in determining the severity of anemia. **Keywords:** β -thalassemia minor, glucose-6-phosphate dehydrogenase, uroporphyrin, coproporphyrin, protoporphyrin, porphobilinogen, zinc protoporphyrin, serum iron.

Малая форма β -талассемии – распространённая наследственная патология эритрона, основной симптом которой – гипохромная микроцитарная анемия [4, 6]. Установлено, что анемия у больных развивается в тех случаях, когда синтез гемоглобина (Hb) страдает в большей степени, чем образование эритроцитов. При β -талассемии развитию анемического синдрома могут способствовать изменения в структуре гема Hb [5, 8, 11]. Гем-регулятор, ответственный за данный процесс, синтезируется преимущественно эритробластами костного мозга, и на регуляцию его синтеза оказывает влияние присутствие в клетке незначительного количества протопорфирина и α -цепей. Наличие протопорфирина в клетке рассматривают как результат скопления промежуточных неиспользованных ингредиентов синтеза гема либо как побочное соединение, образующееся в этом процессе [3]. Регуляция синтеза гема в эритроидных клетках связана с доступностью железа и особенностями действия эритропоэтина на эритроидные клетки-предшественницы с различной степенью дифференцировки [1, 9]. Этот процесс оказывает влияние на метаболизм железопорфиринового комплекса, определяя развитие и исход заболевания [7, 10, 12]. В патогенезе анемии при малой форме β -талассемии большое внимание уделяют изменениям обмена железа и синтеза молекул глобина. Сообщений о метаболизме порфиринов при указанной патологии крайне мало, что ставит данное заболевание в ряд актуальных проблем.

Цель исследования – изучение роли метаболизма порфиринов в развитии анемического синдрома у больных малой формой

β -талассемии без сопутствующей недостаточности фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД) и с его недостаточностью.

Обследованы 208 больных с впервые выявленной малой формой β -талассемии, из них 150 без сопутствующей патологии (первая группа) и 58 с недостаточной активностью фермента Г6ФД (вторая группа). Группы состояли преимущественно из близких родственников больных гомозиготной и промежуточной формами β -талассемии (медиана возраста 25 лет), из них 139 женщин и 69 мужчин. При осмотре больных и ультразвуковым исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение размеров селезёнки, а у 38 больных второй группы – размеров печени (край органа ниже рёберной дуги на 2–4 и 1,5–4 см соответственно). При рентгенографии костей скелета у 98 больных обнаружено расширение губчатого слоя и истончение коркового слоя с признаками остеопороза в длинных трубчатых костях.

Диагноз подтверждали при помощи электрофореза Hb, метода Marengo-Row (1965) (фетальный Hb 2,8–3,4%; HbA₂ 3,6–3,9%), выявления высокой осмотической резистентности эритроцитов. Активность Г6ФД определяли качественным способом по методу R.E. Bernstein (1962). Для получения нормальных показателей обмена железа и порфиринов выделена контрольная группа, состоящая из 30 здоровых лиц. При верификации диагноза использовали семейно-генетические исследования. Из-за точечной мутации в одном из генов, ответственных за синтез β -глобиновых цепей, у больных их синтез был незначительно снижен.

При лечении больных применяли дефе-

Основные гематологические и биохимические показатели при малой форме β -талассемии с учётом проводимой терапии (M \pm m)

Форма болезни	Период определения	Средний объём эритроцита (80–94 фл)	Среднее содержание Hb в эритроците (27–31 гтг)	Средняя концентрация Hb в эритроцитах (32–36 г/л)	Ретикулоциты (0,5–1,2%)	Общий билирубин (5,3–19 мкмоль/л)	АЛТ (8–40 МЕ/л)	ГГТ (25–30 ЕД/мг)
Малая форма β -талассемии, n=150	До лечения	61 \pm 0,9*	19,3 \pm 0,6*	30,6 \pm 0,5	1,9 \pm 0,1*	25 \pm 0,15*	49 \pm 0,6*	34 \pm 0,4*
	После лечения		26 \pm 0,1	32,2 \pm 0,6	1,5 \pm 0,1	22 \pm 0,1	45 \pm 0,2	30 \pm 0,5
Малая форма β -талассемии с дефицитом Г6ФД, n=58	До лечения	59 \pm 0,7*	18,6 \pm 0,3*	29,7 \pm 1,1	2,7 \pm 0,9*	34 \pm 1,4*	56 \pm 2,4*	42 \pm 1,8*
	После лечения		22 \pm 1,1	31,6 \pm 1,3	2,2 \pm 0,6	27 \pm 2,1**	53 \pm 2,1	35 \pm 1,4**

Примечание. Достоверность различий: *p <0,01 – сравнение нормы с периодом поступления; **p <0,01 – сравнение периодов до и после лечения.

роксамин (десферал) из расчёта 25–30 мг/кг в сутки подкожно (7–10 дней в месяц). С целью контроля определяли показатели ферритина в сыворотке крови. По показаниям назначали гепатопротектор адеметионин (гептрал) по 400 мг внутривенно 2 раза в неделю (до 1,5 мес), а с целью купирования анемического синдрома – эпоэтин альфа (эпрекс) по 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Для борьбы с интоксикацией, устранения причины гемолиза и осложнений со стороны почек и сердца больным из второй группы назначали сеансы лечебного плазмафереза (до 3 процедур с интервалом 3–5 дней).

Всем больным с малой формой β -талассемии в динамике до и после лечения проводили следующие лабораторные исследования: общий анализ крови с подсчётом тромбоцитов и ретикулоцитов (бинокулярный микроскоп «МС-50»), определение гематокрита и основных эритроцитарных показателей на автоматическом анализаторе «Pentra 120» (количество эритроцитов, средний объём эритроцита, среднее содержание Hb в эритроците, средняя концентрация Hb в эритроцитах). По общепринятым методам на биохимическом анализаторе оценивали содержание общего билирубина и его фракций в сыворотке крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), β -глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). По методу R. Henry и соавт. (1958) на спектрофотометре «СФ4А» исследовали концентрацию сывороточного железа (СЖ, норма 18,9 \pm 0,79 мкмоль/л) и общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС, норма 58,6 \pm 1,3 мкмоль/л). С помощью аппарата «Organon teknika microwell system»

иммуноферментным методом определяли уровень ферритина в сыворотке крови (норма 76 \pm 4,9 нг/мл). Наряду с этим, используя моноклональные антитела, иммуноферментным методом исследовали уровень растворимых трансферриновых рецепторов (норма 1,6–2,9 мкг/л), а флуориметрическим способом на аппарате «Proto Fluor Z.» в капиллярной крови определяли концентрацию цинк-протопорфирина (норма 27–68 мкмоль/моль). В костном мозге подсчитывали содержание сидеробластов и сидероцитов. В контрольной группе уровень сидеробластов составил 24,5 \pm 0,98%, сидероцитов 2,8 \pm 0,7%. Для выявления морфологических изменений в структуре печёночной ткани и определения в ней железа 30 больным из каждой группы была проведена пункционная биопсия печени (норма содержания железа в печёночной ткани до 1 мг/г сухого вещества печени). Наряду с этим исследовали порфириновый обмен с использованием качественных и количественных методов. Основные показатели метаболизма порфиринов в количественном эквиваленте получали на спектрофотометрах «СФ-4А» и «СФ-16». С помощью ионообменной хроматографии определяли начальные этапы синтеза порфиринов – количество аминоклевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче по D. Mauzerall и S. Granik (1956). Исследовали содержание свободных порфиринов в эритроцитах (уропорфирина, копропорфирина и протопорфирина) по методу T. Dressel и J. Falk (1956). Учитывая повышенную светочувствительность порфиринов и их нестойкость в растворах, мы внесли корректировку в применяемые методы: (1) работу проводили в затемнённом помещении; (2) сокращали

Основные показатели железопорфиринового комплекса при малой форме β-талассемии, с учетом проводимой терапии (M±m)

Формы заболевания	Период определения	СЖ	ОЖСС	Аминолевулиновая кислота	Порфобилиноген	Уропорфирин	Копропорфирин	Fe в ткани печени, мг/г сухого вещества
		мкмоль/л	мкмоль/л	мкмоль/сут	мкмоль/сут	мкмоль/л	мкмоль/л	
Малая форма β-талассемии, n=150	До лечения	27,5±0,4	50±0,5	13±0,1*	8,6±0,02*	0,2±0,01	0,48±0,02	2,7–6,5*
	После лечения	21,4±0,2	52±0,6	9,5±0,1	7,2±0,01	0,25±0,01	0,52±0,01	
Малая форма β-талассемии с дефицитом Г6ФД, n=58	До лечения	68±2,8*	39±1,3*	23±0,9*	17±0,5*	0,1±0,01*	0,58±0,025	3,6–8,7*
	После лечения	53±2,4**	44±1,9	18±0,6	14±0,4	0,15±0,01	0,51±0,015	

Примечание. Достоверность различий: *p < 0,01 – сравнение нормы с периодом поступления; **p < 0,01 – сравнение периодов до и после лечения.

все этапы исследования – продолжительность экстракции, разделения сред и последующего отмывания экстрактов; (3) для полноты выделения порфиринов из рабочей среды водоструйный насос заменили на стеклянный гомогенизатор с двумя фильтрами, что сократило время на проведение исследований и дало возможность достичь полноты выделения порфиринов из эритроцитов. В норме средняя концентрация уропорфирина составила 0,2±0,01 мкмоль/л, копропорфирина 0,55±0,04 мкмоль/л, протопорфирина 4,3±0,3 мкмоль/л, в моче содержание аминоклевулиновой кислоты 8,6±0,7 мкмоль/сут и порфобилиногена 2,06±0,34 мкмоль/сут.

Полученные результаты оценивали статистически, путём определения среднеарифметических величин (M) и ошибок (±m) методом вариационной статистики. При обработке данных использовали программу для электронной таблицы Microsoft Excel (Windows XP), а также пакет статистических программ «Statistica 6.0».

Анемический синдром различной степени тяжести присутствовал у всех больных с изменениями эритроцитарных параметров, признаками гемолиза и у 38 пациентов с патологическими печёночными пробами. Анемия в сравниваемых группах была гипохромной микроцитарной, с анизо- и пойкилоцитозом, мишеневидными эритроцитами (табл. 1). В обеих группах больных эритроцитарные параметры (средний объём эритроцита и среднее содержание Hb в эритроците) были сниженными (p < 0,01). У 29 больных второй группы, где малая форма β-талассемии сопровождалась нарушенной активностью фермента Г6ФД, был обнаружен гиперспленический синдром. Количество Hb, эритроцитов и гематокрит

в первой группе до лечения было понижено (90±2,3 г/л, 4,9±0,3×10¹²/л и 29,5±1,3% соответственно). У больных второй группы эти показатели были ещё ниже (Hb 86±2,7 г/л, количество эритроцитов 4,6±0,6×10¹²/л), что обусловлено как основной патологией, так и гемолизом эритроцитов вследствие дефицита Г6ФД. Одновременно у больных второй группы зарегистрировано нарушение функционального состояния печени, подтверждённое положительными печёночными пробами (АЛТ, ГГТ, ЩФ), изменения которых нарастали при гемолитическом кризе, особенно при дефиците Г6ФД (табл. 2). Преимущественно у пациентов второй группы выявлено повышенное содержание общего билирубина в сыворотке крови за счёт непрямой фракции и высокая активность аминотрансфераз. ОЖСС была низкой, что свидетельствовало о нарушении белковосинтезирующей функции печени. Также выявлено нарушение гемобразования, о чём свидетельствовали изменения начальных этапов синтеза гема Hb (его предшественников) и перегрузка организма железом (см. табл. 2). Отмечено повышение содержания аминоклевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче (p < 0,01), причём более отчётливое у больных второй группы, что отразилось на последующих этапах синтеза порфиринов (p < 0,01). При малой форме β-талассемии выявлен дисбаланс в концентрации свободных форм порфиринов в эритроцитах, тяжесть которого связана с сопутствующей недостаточностью активности Г6ФД. В первой группе при малой форме β-талассемии количество свободного уропорфирина было нормальным, в то время как у больных второй группы – низким (p < 0,01). Вместе с тем, у больных обеих групп в ди-

намике не отмечено значимых различий в показателях эритроцитарного копропорфирина, который в среднем несущественно отличался от нормы, что служит важным диагностическим признаком, характерным для малой формы β -талассемии. Следует отметить выявленные изменения в синтезе конечного продукта обмена порфиринов — протопорфирина, на содержание которого оказывала влияние тяжесть гемолиза в результате сопутствующего дефицита Г6ФД.

В первой группе больных концентрация протопорфирина в эритроцитах до и после лечения не отличалась от нормы ($3,9 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,3$ мкмоль/л соответственно, $p > 0,5$). В то же время во второй группе его количество было ниже нормы и данных в первой группе ($2,5 \pm 0,16$ и $2,8 \pm 0,24$ мкмоль/л, $p < 0,01$). Это важный диагностический признак при малой форме β -талассемии с сопутствующим дефицитом Г6ФД. Параллельно с нарушениями в порфириновом обмене у больных обнаружены изменения в метаболизме железа, которые преимущественно касались его запасов. У 132 из 208 больных отмечен дисбаланс между умеренно увеличенным содержанием СЖ и высокими общими запасами этого элемента в организме. У больных из второй группы количество СЖ существенно повышалось на высоте гемолитического криза ($p < 0,01$), что коррелировало с повышенным содержанием растворимых трансферриновых рецепторов ($r = 0,06$). В процессе проводимой терапии зарегистрировано отчетливое снижение концентрации цинкпротопорфирина в эритроцитах (до лечения $25 \pm 0,9$ мкмоль/моль гема, после терапии $14 \pm 0,06$ мкмоль/моль гема). У больных первой группы без дефицита Г6ФД количество цинкпротопорфирина не менялось, что имело существенное значение в плане ранней диагностики малой формы β -талассемии. Гемолиз эритроцитов при дефиците Г6ФД способствовал повышению запасов железа, о чём свидетельствовал высокий уровень ферритина в сыворотке крови, концентрация которого в первой группе составляла $189 \pm 1,5$ нг/мл, а во второй $356 \pm 2,7$ нг/мл. Перегрузка железом организма больных малой формой β -талассемии без дефицита Г6ФД и с дефицитом подтверждалась высоким количеством сидеробластов ($29 \pm 0,6\%$; $42 \pm 1,3\%$) и сидероцитов ($5,1 \pm 0,3\%$; $8,5 \pm 0,4\%$) в костном мозге, а также результатами биопсии печени. В биоптате количество железа в несколько раз превышало норму.

ВЫВОДЫ

Показатели СЖ и ОЖСС не отражают истинного состояния метаболизма железа в организме больных малой формой β -талассемии, поэтому параллельное изучение содержания свободных форм порфиринов в эритроцитах оказывает своевременную помощь в дифференциальной диагностике анемического синдрома. Важными информативными критериями при малой форме β -талассемии с дефицитом Г6ФД служат высокая величина экскреции аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена с мочой и низкое содержание урופорфирина и протопорфирина в эритроцитах. Сниженная активность Г6ФД способствует повышению запасов железа и влияет на синтез порфиринов, активизируя его начальные этапы. Исследование показателей растворимых трансферриновых рецепторов и цинкпротопорфирина — альтернатива определению содержания СЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Эритропоэтины в лечении анемии у пациентов с гематологическими и солидными опухолями // Вест. гемат. — 2010. — Том 6, №2. — С. 124-135.
2. Ковригина Е.С., Карамян Н.А., Казанец Е.Г. Цинкпротопорфирин в диагностике дефицита железа у детей // Педиатрия. — 2007. — Том 52, №5. — С. 22-26.
3. Кузнецова А.В., Байдун Л.В., Ковригина Е. и др. Использование эритроцитарных индексов и показателей обмена железа в дифференциальной диагностике микроцитарных анемий у детей // Гематол. трансфуз. — 2000. — №6. — С. 23-28.
4. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Анемия у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М.: Макс-Пресс, 2006. — С. 18-29.
5. Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.E. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 327-311.
6. Asadov Ch. β -Thalassaemia control program in Azerbaijan // Intern. Islamic Med. J. — 1996. — Vol. 1. — P. 10-14.
7. Bank A., Dorazio R., Leboultch P. A phase 1/11 clinical trial of b-globin gene therapy for β -thalassaemia // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1054. — P. 308-316.
8. Borgna-Pignatti C., Rigon F., Merlo L. et al. Thalassaemia minor, the Gilbert mutation and the risk of gallstones // Haematologica. — 2003. — Vol. 88. — P. 1106-1109.
9. Eschbach J.W. Iron requirements in erythropoietin therapy // Best Pract. Res. Clin. Haematol. — 2005. — Vol. 18. — P. 347-361.
10. Stamatoyannopoulos G. Prospects for developing of molecular cure for thalassaemia // Hematologica. — 2005. — Vol. 10. — P. 255-257.
11. Weatherall D.J., Clegg J.B. The thalassaemia syndromes. fourth edition. — Blackwell Sci. — 2001. — P. 26-29.
12. Weatherall D.J. Thalassaemia intermedia: cellular and molecular aspects // J. Hematol. — 2005. — Vol. 86. — P. 186-188.