

ДЕФИЦИТ МЕДИ КАК ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Л.Б. Филатов

Екатеринбургский консультативно-диагностический центр

В последние годы в мировой литературе большое внимание уделяется цитопениям, связанным с дефицитом меди, несмотря на то, что это – редкая патология [1–5]. Особенно активно стали обсуждаться вопросы этиологии, клиники и лечения дефицита меди после публикации работы, посвященной возможности дефицита меди имитировать миелодиспластический синдром (МДС) [6].

МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ. Общее содержание меди в организме человека массой 70 кг – 110 мг [7]. Головной мозг и печень, составляющие только 5% веса человека, содержат 25% меди. Основное место абсорбции меди – двенадцатиперстная кишка, меньшая её часть всасывается в желудке и тонком кишечнике. Механизм всасывания меди ещё не вполне изучен. При низком содержании меди в пище её всасывание осуществляется активно, при высоком – она всасывается посредством пассивной диффузии. Поступлению меди в энтероцит содействуют транспортёр меди и транспортёр двухвалентных металлов. В энтероците медь хранится в связанной с металлотионеином форме [7, 8].

Медь переносится из слизистой кишечника в порталный кровоток, в основном, связанная с альбумином. В гепатоцитах медь связывается с церулоплазмином, поступающим в кровь и содержащим 95% общего количества меди сыворотки крови [9]. Роль церулоплазмينا в транспорте меди не очень значительна, в отличие от альбумина и транскупреина. Избыток меди выводится с желчью, лишь около 15% меди реабсорбируется в кишечнике [7].

ЗНАЧЕНИЕ МЕДИ. Медь играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах в организме благодаря своей способности менять валентность и тем самым быть донатором и акцептором электронов [10].

Медь необходима для всасывания и утилизации железа [8]. Гефестин, содержащий медь белок (близок по структуре к церулоплазмину), экспрессируется на базолатеральной мембране энтероцитов. Он окисляет двухвалентное железо в трехвалентное, которое способно связываться с трансферрином. Другой белок, содержащий медь, церулоплазмин, циркулирующий в плазме, требуется для мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток; так же как и гефестин, он переводит железо в трёхвалентную форму, которая связывается с трансферрином [7, 8].

Кроме того, медь имеет большое значение: для антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, церулоплазмин, металлотионеин); образования соединительной ткани (лизилоксидаза); транспорта электронов (цитохром С-оксидаза); свёртывания крови (V и VIII факторы свёртывания); дезаминации

первичных аминов (аминоксидаза); образования меланина (тирозидаза); метаболизма катехоламинов (допамин β -монооксигеназа); окисления фенилаланина в тирозин (фенилаланингидрогеназа); детоксикации металлов (глутатион) и т.д. [10].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА МЕДИ. Дефицит меди может быть *врождённый* (синдром Менкеса, так называемая болезнь “курчавых волос” – заболевание, связанное с мутацией гена АТР7А, ответственного за выработку аденозинтрифосфатазы, участвующей в транспорте меди из энтероцита в кровь [11]) и *приобретённый*, причины которого приведены в таблице 1.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПРИОБРЕТЁННОГО ДЕФИЦИТА МЕДИ

Длительное парентеральное/ зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди
Избыточное поступление цинка в организм в результате: <ul style="list-style-type: none"> • <i>применения препаратов цинка для профилактики и лечения:</i> синусита, акне, диареи, энтеропатического акродерматита, алопеции, серповидноклеточной анемии, ухудшения памяти, пролежней и др. • <i>использования цинксодержащих кремов для фиксации зубных протезов</i> • <i>извращения вкуса</i> (пристрастие к металлическим предметам) – <i>заглатывание предметов из цинка</i>
Нарушение всасывания меди вследствие: <ul style="list-style-type: none"> • <i>операции на ЖКТ:</i> резекция желудка/ кишечника, бариатрические операции • <i>хронического заболевания кишечника:</i> целиакия, амилоидоз кишечника
Неясная этиология

I. Длительное парентеральное [12–15] или зондовое энтеральное питание без достаточного количества меди [16, 17] приводит к дефициту меди. Требуемое количество меди для взрослого пациента при общем парентеральном питании составляет 0,3 мг/день [15].

II. **Избыточное поступление цинка в организм** – одна из причин дефицита меди.

1. Дефицит меди развивается при *избыточном потреблении препаратов цинка*, индуцирующем повышенную продукцию металлотioneина в энтероцитах для связывания избытка цинка. Но медь легче цинка связывается с металлотioneином, в результате нарушается её проникновение в кровь, связанная же медь теряется при слущивании эпителия [7].

Рекомендуемая доза пищевого цинка для взрослых составляет 8–11 мг в день [18]. По оценке исследователей в 1989 году 16% граждан США принимали препараты цинка [цит. по: 18].

В литературе опубликованы данные о развитии дефицита меди в результате применения препаратов цинка для профилактики и лечения: синусита, акне, диареи, энтеропатического акродерматита, алопеции, серповидноклеточной анемии, ухудшения памяти, пролежней и др. [1, 2, 19–23]. С лечебной

целью назначается 50–150 мг элементарного цинка в день [2]. Описаны больные, самостоятельно принимавшие препараты цинка либо в больших дозах (по 200–2000 мг в день) [18, 20–22], либо длительно [1, 2, 19], что обусловило развитие дефицита меди.

2. Дефицит меди может быть вызван **использованием содержащих цинк фиксаторов зубных протезов** – адгезивных кремов (Fixodent, Poli-Gripp) [11, 24–26].

3. Существуют описания случаев возникновения дефицита меди у пациентов с извращением вкуса (пристрастие к металлическим предметам), **заглатывающих предметы из цинка** (например, в большом количестве монеты, содержащие цинк [19, 27, 28]).

III. Дефицит меди может быть обусловлен **нарушением всасывания меди**.

1. Нарушение всасывания меди может быть следствием **операции на желудочно-кишечном тракте** (ЖКТ): резекция желудка [6, 13, 29, 30], кишечника [3, 13], бариатрические операции с выключением большей части желудка, двенадцатиперстной кишки и 100–200 см тонкого кишечника при лечении ожирения [3, 31–33]. Продолжительность периода от момента хирургического вмешательства до появления признаков дефицита меди в среднем составляет 12 лет (после бариатрических операций – 10 лет, после резекции желудка – 23 года) [13]. По данным *C.I. Prodan* с соавторами (2009) у пациентов через 20 лет после резекции желудка концентрация меди и церулоплазмина в сыворотке крови была существенно ниже, чем в контрольной группе, и у 15% больных развился дефицит меди с клиническими проявлениями [34].

2. Всасывание меди нарушается при **хронических заболеваниях кишечника** (целиакия [13, 35], амилоидоз кишечника [36]).

IV. **Этиология неизвестна** [4, 37] у 30% больных [13].

Медь-дефицитная анемия была обнаружена у 20% больных с установленным ранее диагнозом В₁₂-дефицитная анемия и получавших соответствующее лечение [38]. Дефицит меди может сочетаться с дефицитом витамина В₁₂ [39]. Вероятно, это обусловлено наличием общих причин.

КЛИНИКА ДЕФИЦИТА МЕДИ. В исследовании, проведенном в 1976–1980 гг. в популяции здорового населения США (11240 человек в возрасте от 15 до 74 лет), дефицит меди (< 700 мкг/л) выявлен у 0,55%. Низкая концентрация меди в сыворотке крови ассоциировалась с анемией неясного генеза [40]. Частота возникновения дефицита меди у мужчин и у женщин одинакова. Данная патология зафиксирована у взрослых больных в возрасте от 19 до 83 лет (медиана возраста – 57,5 лет) [13].

Активно диагностировать дефицит меди стали в последнее десятилетие. Примером значительного увеличения количества больных с этой патологией может служить опыт Mayo Clinic (Рочестер, США). В этой клинике с 1970

года по 2005 год дефицит меди с гематологическими проявлениями был зафиксирован у 40 пациентов. В том числе, за период с 2000 года по 2005 год диагноз был установлен у 36 человек (90%) [13]. В 2003 году в одной из клиник Северной Каролины (США) в практику был введён скрининг с целью выявления больных с дефицитом меди, за 23 месяца было обнаружено 8 человек с данной патологией [32].

Дефицит меди у взрослых, прежде всего, характеризуется неврологическими и гематологическими нарушениями. Чаще возникает сочетанное поражение нервной системы и крови, реже могут быть изолированные неврологические или гематологические симптомы [41].

Неврологические изменения. Нарушение походки вследствие тяжёлой сенсорной атаксии на фоне дисфункции задних столбов спинного мозга отмечается у большинства пациентов с поражением нервной системы при дефиците меди. Наиболее часто поражается шейный отдел спинного мозга. Кроме того, у больных возникают парестезии и слабость конечностей вследствие полинейропатии. У некоторых больных отмечается мягкий спастический компонент, связанный с кортикоспинальными симптомами [39]. Редко встречаются: изолированная периферическая нейропатия [5], демиелинизация [21], оптический неврит [6]. Симптоматика развивается подостро [39]. Атаксическая миелопатия при дефиците меди может напоминать подострую комбинированную дегенерацию, отмечаемую при дефиците витамина В₁₂ [3, 30, 37, 39, 42].

Гематологические изменения. Изолированными гематологическими изменениями дефицит меди проявляется у 15–59% больных [13, 33].

Анемия, развивающейся при данной патологии, чаще лёгкой и средней тяжести (медиана гемоглобина – 106 г/л [13]), не исключается возникновение тяжёлой анемии с уровнем гемоглобина 35–50 г/л [5, 18, 36, 42, 43]. Анемия может быть микроцитарной, нормоцитарной и макроцитарной; средний объём эритроцита (MCV) – 70–117 фл, (медиана – 99,6 фл) [13]. При медь-дефицитной анемии в периферической крови обнаруживается сниженное или нормальное количество ретикулоцитов [7], могут выявляться ядерные эритроидные клетки [42].

Нейтропения при дефиците меди имеет место у 65–98% пациентов с гематологическими нарушениями [13, 33]. У половины больных из этой группы количество нейтрофилов менее 1×10^9 /л [13]. У некоторых пациентов с нейтропенией фиксируются кандидоз кожи и слизистых [32, 36], пневмония [5].

Тромбоцитопения обнаруживается у 10–15% больных с гематологическими проявлениями дефицита меди [13, 33], она обычно не тяжёлая $75\text{--}90 \times 10^9$ /л [5, 43], но в отдельных случаях может быть глубокой, когда количество тромбоцитов достигает 24×10^9 /л [13]. Геморрагический синдром для этой патологии не характерен.

Сочетание анемии с нейтропенией наблюдается у 52,5% пациентов с дефицитом меди. У трети больных развивается изолированная анемия, реже – панцитопения и сочетание анемии с тромбоцитопенией. Описаны единичные случаи возникшей при дефиците меди изолированной нейтропении. С момента появления симптомов до диагностики проходит в среднем 1,1 года, в отдельных случаях длительность этого периода составляет 23 года [13].

В анализах крови отмечается снижение концентрации меди и церулоплазмина [13, 44]. В исследовании *Th.R. Halfdanarson* с соавторами (2008) концентрация цинка в сыворотке крови была повышена у 33,3% пациентов с дефицитом меди, но лишь у 1 человека из 40 больных повышение цинка было обусловлено его избыточным потреблением. У 22,2% больных концентрация цинка в сыворотке крови была снижена и у 44,5% пациентов – нормальная [13].

Экскреция меди с мочой за сутки снижается более чем у половины больных (57,9%) [13].

При исследовании костного мозга пониженная клеточность выявляется у половины пациентов с данной патологией. Гранулоцитарная гиперплазия имеет место у всех больных, у большинства пациентов (81,3%) наблюдается относительная эритроидная гиперплазия. Как правило, определяется вакуолизация пронормобластов и миелоцитов. У значительной части больных (68,8%) отмечается увеличение отложений гемосидерина в макрофагах и плазматических клетках, у значительной группы больных (31,3–41%) обнаруживаются кольцевые сидеробласты [13, 33]. Кроме того, отмечаются мегалобластоидные изменения.

В ряде случаев в костном мозге отмечается увеличение количества гематогониев [36, 45] – примитивных лимфоидных клеток, морфологически напоминающих лимфобласт, но являющихся нормальными реактивными клетками [46]. Существует описание исследования костного мозга, выявившего 19% гематогониев. Полученные данные в сочетании с другими проявлениями дефицита меди дали основание ошибочно предположить наличие у больного рефрактерной анемии с избытком бластов [36].

Эти клетки имеют следующий иммунофенотип: CD19⁺, D10⁺, CD22⁺, CD34⁺, Tdt⁺, CD20⁻. Отличить их от лимфобластов можно с помощью трёх-, четырёхцветной проточной цитометрии [36]. Учитывая, что эти клетки не встречаются при миелодиспластическом синдроме (МДС), некоторые авторы [45] предлагают использовать данный признак в дифференциальной диагностике с МДС.

Современные протоколы диагностики МДС включают исследование концентрации меди в сыворотке крови [47].

Ошибки при трактовке клинических признаков дефицита меди. Больным до установления диагноза дефицит меди, учитывая наличие анемии, нейтропении, эритроидной гиперплазии в костном мозге и кольцевых сиде-

робластов, цитоплазматической вакуолизации эритроидных предшественников, ошибочно ставятся диагнозы: лекарственная или алкогольная цитопения, МДС [13]. Им назначаются гемотрансфузии [14, 20, 32, 43], эритропоэтин [6, 32, 42], гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [6, 32], химиотерапия [37], пациенты направляются в специализированные центры для решения вопроса о трансплантации костного мозга [6, 32, 36].

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА МЕДИ. Диагноз дефицит меди устанавливается на основании выявленного снижения концентрации меди и/ или церулоплазмينا в сыворотке крови [8]. По мнению *E. Beutler* (2007) результаты оценки концентрации меди в сыворотке крови более достоверны, чем результаты определения концентрации церулоплазмينا, являющегося острофазовым белком, концентрация которого повышается при инфекционных и воспалительных процессах [8], что обуславливает неспецифичность этого показателя для дефицита меди.

Некоторые авторы считают оценку концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови лучшим тестом для диагностики дефицита меди: во всех случаях дефицита меди он снижен [44].

Дифференциальная диагностика. Концентрация меди и церулоплазмينا в сыворотке крови может быть снижена при болезни Вильсона, ацерулоплазминемии.

Для исключения у пациента *болезни Вильсона* оценивается количество меди в суточной моче (для болезни Вильсона характерно повышение экскреции меди с мочой), проводится офтальмологическое исследование с помощью щелевой лампы для выявления колец Кайзера-Флейшера на роговице (золотисто-коричневый или зеленоватый лимб вследствие отложения меди в десцеметовой мембране роговицы [48]). В сложных случаях осуществляется биопсия печени [39].

Ацерулоплазминемия – очень редкое наследственное заболевание, характеризующееся анемией (часто микроцитарной), низкой концентрацией железа и высокой концентрацией ферритина в сыворотке крови. У пациентов развивается поражение нервной системы (атаксия, деменция), сахарный диабет, гемохроматоз печени. При исследовании крови наблюдается низкая концентрация меди в сыворотке. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается накопление железа в базальных ганглиях, коре головного мозга, поджелудочной железе, печени. Заболевание диагностируется обычно в возрасте старше 50 лет на основании ацерулоплазминемии, обнаружения гемохроматоза головного мозга, печени, поджелудочной железы посредством МРТ, пункционной биопсии печени, фиксации мутации гена церулоплазмينا [9, 49].

Скрининг. С целью выявления дефицита меди, по мнению ряда авторов, необходимо проводить скрининг:

1. при неясной цитопении (анемия +/- нейтропения, +/- тромбоцитопения [4, 13, 17, 32, 33, 36];

2. при цитопении в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами (нарушение походки, слабость и парестезии в конечностях) [3, 13, 33, 42, 43];

3. при цитопении после хирургических операций (резекция желудка, тонкого кишечника, бариатрические операции [3, 13, 33]); некоторые авторы считают, что скрининг следует проводить после хирургических операций на желудке [34]; пациенты, которым было выполнено желудочное шунтирование, составляют группу риска развития дефицита меди [31];

4. при сидеробластной анемии [6, 42];

5. при миелодиспластических изменениях в костном мозге без цитогенетических нарушений [33, 36, 42, 45];

6. при неясной неврологической симптоматике (атаксия, полиневропатия, демиелинизация) [33, 42].

Нераспознанный дефицит меди представляет потенциальную угрозу для больного:

– прогрессирование заболевания без должного лечения приводит к развитию необратимой неврологической симптоматики,

– существует опасность ошибочного диагноза МДС, с последующим назначением гемотрансфузий, эритропоэтина, Г-КСФ, химиотерапии, проведением трансплантации костного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА МЕДИ. При дефиците меди, ассоциированном с избыточным поступлением цинка в организм, для коррекции состояния больного может быть достаточно отмены препаратов цинка [2, 19].

Для лечения дефицита меди используются сульфат, глюконат и хлорид меди. Сульфат и глюконат применяются перорально, а хлорид меди – внутривенно. Имеется противоречивая информация об эффективности глюконата меди. Некоторые авторы не рекомендуют использовать этот препарат из-за плохого всасывания [50], в то же время имеются публикации, свидетельствующие о результативности глюконата меди у пациентов с дефицитом меди [31, 32].

Больным назначается 2–10 мг элементарной меди в сутки в течение трёх месяцев [6, 32, 33, 36]. В Mayo Clinic используется следующая схема лечения: первая неделя – 8 мг элементарной меди в день, вторая неделя – 6 мг, третья неделя – 4 мг, затем – по 2 мг в день [13].

В 10%-ом растворе сульфата меди содержится 25 мг элементарной меди [50], в России аптеки готовят 1%-ый раствор сульфата меди, в 1 мл (20 капель) которого содержится 10 мг сульфата меди, что соответствует примерно 2,5 мг элементарной меди. Принимают препарат по 8–20 капель в молоке 2–3 раза в день во время приёма пищи [51].

При данной патологии применяется также хлорид меди (1,75–2,5 мг), как правило, в первые дни терапии (1–14 дни) – в виде внутривенной болюсной инъекции, с последующим переходом на пероральный сульфат меди [3, 6, 21, 43].

Результаты лечения. Периодический контроль содержания меди в сыворотке и анализ крови поможет определить адекватность проводимой терапии. Оценивая ответ на терапию, следует учитывать следующее: ретикулоцитоз свидетельствует о реакции костного мозга на терапию; анемия и нейтропения корректируется терапией препаратами меди быстро (в течение 4–6 недель) [2, 3, 6, 31]; неврологическая симптоматика не всегда поддается полному регрессу [3, 21, 37, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 1. Для выявления пациентов с дефицитом меди необходим скрининг содержания меди и/ или церулоплазмينا и цинка в сыворотке крови:

- в случае обнаружения неясной цитопении (особенно в сочетании с необъяснимыми неврологическими симптомами, а также у больных после хирургических операций на ЖКТ);

- у пациентов с сидеробластной анемией;

- при наличии миелодиспластических изменений в костном мозге без цитогенетических нарушений;

- при неясной неврологической симптоматике.

2. Диагноз дефицит меди устанавливается на основании снижения концентрации меди и/ или церулоплазмينا в сыворотке крови.

3. Лечение препаратами меди в течение месяца нормализует гематологические изменения, вызванные дефицитом меди. Неврологические нарушения не всегда поддаются полному восстановлению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prasad A.S., Brewer G.J., Schoemaker E.B., Rabbani P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 1978; 240(20): 2166–8.

2. Willis M.A., Monaghan S.A., Miller M.L. et al. Zinc-induced copper deficiency. A report of three cases initially recognized on bone marrow examination. Am. J. Clin. Pathol. 2005; 123(1): 125–31.

3. Wu J., Ricker M., Muench J. Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. J. Am. Board Fam. Med. 2006; 19(2): 191–4.

4. Harless W., Crowell E., Abraham J. Anemia and neutropenia associated with copper deficiency of unclear etiology. Am. J. Hemat. 2006; 81(7): 546–9.

5. *Imataki O., Ohnishi H., Kitanaka A. et al.* Pancytopenia complicated with peripheral neuropathy due to copper deficiency: clinical diagnostic review. *Intern. Med.* 2008; 47(23): 2063–5.
6. *Gregg X.T., Reddy V., Prchal J.T.* Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100(4): 1493–5.
7. Nutritional Anemia. Ed. by Klaus Kraemer, Michael B. Zimmermann Sight and Life Press, Basel, Switzerland, 2007. – 400 p. <http://www.sightandlife.org>
8. *Beutler E.* Anemia resulting from other nutritional deficiencies. Ch. 41. *Williams Hematology.* 7th ed.: McGraw-Hill, Inc., 2006.
9. *Harris Z.L., Takahashi Y., Miyajima H. et al.* Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 2539–43.
10. *Harvey L.J., McArdle H.J.* Biomarkers of copper status: a brief update. *Br. J. Nutrition* 2008; 99(Suppl.3): S10–3.
11. *Spain R.I., Leist Th.P., De Sousa E.A.* When metals compete: a case of copper-deficiency myeloneuropathy and anemia. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2009; 5(2): 106–11.
12. *Fuhrman M.P., Herrmann V., Masidonski P., Eby Ch.* Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2000; 24(6): 361–6.
13. *Halfdanarson Th.R., Kumar N., Li Ch.-Y. et al.* Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur. J. Haemat.* 2008; 80(6): 523–31.
14. *Wasa M., Satani M., Tanano H. et al.* Copper deficiency with pancytopenia during total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1994; 18(3): 190–2.
15. *Shike M.* Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterol.* 2009; 137(Suppl. 5): S13–7.
16. *Higuchi T., Matsukawa Y., Okada K. et al.* Correction of copper deficiency improves erythropoietin unresponsiveness in hemodialysis patients with anemia. *Intern. Med.* 2006; 45(5): 271–3.
17. *Nagano T., Toyoda T., Tanabe H. et al.* Clinical features of hematological disorders caused by copper deficiency during long-term enteral nutrition. *Internal Medicine* 2005; 44(6): 554–9.
18. *Irving J.A., Mattman A., Lockitch G. et al.* Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. *CMAJ* 2003; 169(2): 129–31.
19. *Broun E.R., Greist A., Tricot G., Hoffman R.* Excessive zinc ingestion a reversible cause of sideroblastic anemia and bone marrow depression. *JAMA* 1990; 264(11): 1441–3.
20. *Hein M.S.* Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: a case report. *S D J Med.* 2003; 56(4): 143–7.

21. *Rowin J., Lewis S.L.* Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(5): 750–1.
22. *Salzman, M.B., Smith E.M., Koo Ch.* Excessive oral zinc supplementation. *J. Pediatric Hemat./Oncol.:* 2002; 24(7): 582–4.
23. *Hoogenraad T.U., Dekker A.W., van den Hamer C.J.* Copper responsive anemia, induced by oral zinc therapy in a patient with acrodermatitis enteropathica. *Sci. Total. Environ.* 1985; 42(1–2): 37–43.
24. *Nations S.P., Boyer P.J., Love L.A.* et al. Denture cream: An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 2008; 71(9): 639–43.
25. *Hedera P., Peltier A., Fink J.K.* et al. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicol.* 2009; 30(6): 996–9.
26. *Sibley A., Maddox A.M.* Myelodysplasia and copper deficiency induced by denture paste. *Am. J. Hematol.* 2009; 84(9): 612.
27. *Pawa S., Khalifa A.J., Ehrinpreis M.N.* et al. Zinc toxicity from massive and prolonged coin ingestion in an adult. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336(5): 430–3.
28. *Hassan H.A., Netchvolodoff C., Raufman J.P.* Zinc-induced copper deficiency in a coin swallower. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2975–7.
29. *Hayton B.A., Broome H.E., Lilenbaum R.C.* Copper deficiency-induced anemia and neutropenia secondary to intestinal malabsorption. *Am. J. Hematol.* 1995; 48(1): 45–7.
30. *Jaiser St.R.* Copper deficiency masquerading as subacute combined degeneration of the cord and myelodysplastic syndrome. *ACNR* 2007; 7(3): 20–1.
31. *Griffith D.P., Liff D., Ziegler T.R.* et al. Acquired copper deficiency: A potentially serious and preventable complication following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(4): 827–31.
32. *Huff J.D., Keung Yi-K., Thakuri M.* et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am. J. Hemat.* 2007; 82(7): 625–30.
33. *Haddad A.S., Subbiah V., Lichtin A.E.* et al. Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica* 2008; 93: e1–e5.
<http://www.haematologica.org/cgi/content/full/93/1/e1>
34. *Prodan C.I., Bottomley S.S., Vincent A.S.* et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 337(4): 256–8.
35. *Halfdanarson Th.R., Kumar N., Hogan W.J., Murray J.A.* Copper deficiency in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43(2): 162–4.
36. *Koca E., Buyukasik Y., Cetiner D.* et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk. Res.* 2008; 32(3): 495–9.

37. *Goodman B.P., Chong B.W., Patel A.C.* et al. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B₁₂ deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(10): 2112–4.
38. *Prodan C.I., Bottomley S.S., Vincent A.S.* et al. Hypocupremia associated with prior vitamin B₁₂ deficiency. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(4): 288–90.
39. *Kumar N.* Copper deficiency myelopathy (Human Swayback). *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(10): 1371–84.
40. *Knovich M.A., Il'yasova D., Ivanova A., Molnár I.* The association between serum copper and anaemia in the adult Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) population. *Br. J. Nutrition* 2008; 99: 1226–9.
41. *Halfdanarson Th.R., Hogan W.J., Phyliky R.L.* et al. The increasing relevance of copper deficiency in hematological practice. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106(11): abstract 1679.
42. *Kumar N., Elliott M.A., Hoyer J.D.* et al. “Myelodysplasia”, myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80(7): 943–6.
43. *Fong Th., Vij R., Vijayan A.* et al. Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2007; 92(10): 1429–30.
44. *Brewer G.J.* Causes and diagnosis of copper deficiency *Am. J. Hemat.* 2008, 83(1): 87–8.
45. *Sutton L., Vusirikala M., Chen W.* Hematogone hyperplasia in copper deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132(2): 191–9.
46. *Бэйн Б.Дж., Гунта Р.* Справочник гематолога. А–Z. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2004. – 280 с.
47. *Steensma D.P., Bennet J.M.* Myelodysplastic syndrome: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(8): 104–30.
48. *Воробьёв А.И., Лукина Е.А., Сысоева Е.П.* и др. Болезнь Вильсона и вторичные медные гемохроматозы в практике гематолога. *Тер. арх.* 2004; 76(7): 55–9.
49. *Miyajima H., Adachi J., Kohno S.* et al. Increased oxysterols associated with iron accumulation in the brains and visceral organs of aceruloplasminemia patients. *QJMed* 2001; 94: 417–22.
50. *Oski F.A.* Anemia due to other nutritional deficiencies. Ch. 47. *Williams Hematology*, 5th ed.: McGraw-Hill, Inc., 1995: 511–5.
51. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Т 2. М.: Медицина 1987. – 576 с.