

НУТРИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Иванов С. В., Хорошилов И. Е., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Храброва М. В.
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России

NUTRITIONAL FACTORS OF ANEMIA IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Ivanov S. V., Khoroshilov I. E., Tkachenko E. I., Sitkin S. I., Khrabrova M. V.
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Иванов С. В. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
Хорошилов И. Е. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней
Ткаченко Е. И. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Ситкин С. И. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
Храброва М. В. — студент VI курса лечебного факультета

**Иванов
Сергей Витальевич**
Ivanov Sergey V.
ivanov.sv@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценка взаимосвязи между снижением показателей нутриционного статуса и уровнем гемоглобина у пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы: проведено поперечное ретроспективное исследование, в которое были включены 103 пациента с язвенным колитом. Медиана возраста пациентов составила 36 лет ($Q_1 = 27$ лет; $Q_3 = 53$ лет), 63,7% пациентов составляли мужчины. В ходе исследования была проанализирована медицинская документация пациентов, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении стационара в период с 2010 по 2015 гг.: показатели нутриционного статуса (индекс массы тела, общий белок крови, безжировая масса тела), уровень гемоглобина на момент поступления в клинику, демографические данные (пол, возраст), анамнестические сведения (фаза течения заболевания, протяженность поражения толстой кишки, количество обострений от момента дебюта заболевания). Для компенсации влияния на уровень гемоглобина демографических параметров и особенностей течения заболевания был использован множественный линейный регрессионный анализ, в который показатели нутриционного статуса вводились в качестве основных факторных переменных.

Результаты исследования: распространенность анемии в выборке составила 37,9%. В результате многомерного анализа выявлена прямая достоверная связь на уровень гемоглобина пациента как уровня общего белка крови (стандартизированный $\beta = 0,509$, $p < 0,001$), так и показателя безжировой (тощей) массы тела (стандартизированный $\beta = 0,369$, $p = 0,010$). При этом не было подтверждено влияние на уровень гемоглобина пациентов с язвенным колитом фазы течения заболевания, протяженности поражения толстой кишки и количества обострений с момента дебюта заболевания.

Заключение: у пациентов с язвенным колитом снижением уровня гемоглобина достоверно ассоциировано со снижением показателей нутриционного статуса, характеризующих состояние как висцеральных, так и соматических белковых запасов организма. Следует предположить, что патогенетически обоснованная коррекция анемии у пациентов с язвенным колитом, осложненным развитием недостаточности питания, должна проводиться не только путем использования препаратов железа, но и с помощью мероприятий нутриционной поддержки.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, недостаточность питания, безжировая масса, общий белок крови, анемия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 132 (8): 19–25

Summary

The study aim was to assess the relationship between nutritional markers decrease and hemoglobin level in ulcerative colitis (UC) patients.

Methods. The cross-sectional retrospective analysis was performed. Data from medical records of 103 ulcerative colitis patients was included to analysis. Demographic characteristics, disease behavior, gut involvement extension, hemoglobin and total serum protein levels were collected. Body mass index (BMI) and fat-free mass index mass were collected retrospectively from bioimpedance analysis data. A multiple linear regression analysis was performed to study the relationship between nutrition status parameters and hemoglobin level adjusted for demographic and disease-associated characteristics.

Results. Prevalence of anemia in the sample was 37.9%. In adjusted multiple linear regression model total serum protein level and fat-free mass index were directly associated with the hemoglobin level: standardized $\beta = 0.369$ ($p = 0.010$) and standardized $\beta = 0.509$ ($p < 0.001$) respectively.

Conclusions. We assume undernutrition is one of causative agents of anemia in UC patients. It is likely the anemia treatment in UC patient with undernutrition must be performed with nutritional support.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, undernutrition, fat-free mass, total serum protein, anemia

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 132 (8): 19–25

Введение

Анемия является широко распространенным патологическим состоянием, сопровождающим течение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Распространенность анемии при ВЗК по данным разных источников широко варьирует — от 6% до 74%, что связано с неоднородностью изучаемой популяции пациентов, включающей как амбулаторных, так и госпитализированных больных [1]. Например, по результатам проведенного в Швеции исследования, превалентность анемии среди амбулаторных пациентов и пациентов, находящихся на стационарном лечении, составила соответственно 5% и 35% для язвенного колита (ЯК) и 9% и 50% для болезни Крона [2]. В недавнем подобном исследовании, проведенном в Бразилии, распространенность анемии среди амбулаторных пациентов с ЯК составила 18% [3].

В нашей стране, по результатам исследования, охватившего период 2008–2009 гг., распространенность анемии среди пациентов гастроэнтерологического стационара составила в среднем 10% для язвенного колита и 21% для болезни Крона [4].

Этиологически анемия при ВЗК носит мультифакториальный характер и не может быть объяснена преимущественно какой-то одной причиной (например, хронической кровопотерей вследствие кишечного кровотечения при язвенном колите). Согласно современным представлениям, анемию при ВЗК рассматривают как сочетание железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний (АХЗ) [5, 3, 1]. В патогенезе АХЗ основным звеном является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которые вызывают подавление выработки эритропоэтина и укорачивают время жизни эритроцитов [6]. В патогенезе АХЗ существенная роль также отводится специфическому белку — гепсидину, который ингибирует белок-переносчик железа и блокирует выход железа из макрофагов [5, 7]. Определенное значение в развитии анемии при ВЗК имеют и лекарственные препараты, прежде всего цитостатики, непосредственно вызывающие миелосупрессию [8].

Последствиями анемии при ВЗК являются снижение качества жизни и работоспособности пациентов, повышение частоты госпитализаций, на фоне анемии также повышается смертность больных [9, 5].

Другим существенным осложнением, отягощающим течение ЯК и болезни Крона, является развитие недостаточности питания, которая может протекать по типу «алиментарный маразм», по типу

«квашоркор», или по смешанному типу [10, 11, 12]. Алиментарный маразм характеризуется снижением массы скелетных мышц — соматических запасов белка организма, в то время как при квашиоркоре происходит снижение уровня белка крови и альбумина — истощение висцеральных запасов белка.

По данным литературных источников, снижение массы тела при ЯК встречается в 18–62% случаев, гипоальбуминемия — в 25–50% случаев [14]. По данным проведенного в 2009–2011 гг. исследования, среди пациентов с ЯК, осложненного развитием недостаточности питания, преобладал алиментарный маразм (77% пациентов), на втором месте по встречаемости оказался смешанный тип (21% пациентов), в то время как квашиоркор развивался только в 2% случаев [15].

Последствиями развития недостаточности питания являются утяжеление течения основного заболевания, пролонгирование обострения, увеличение частоты инфекционных осложнений на фоне вторичного иммунодефицита.

В то же время, несмотря на активное изучение роли различных коморбидных факторов в патогенезе анемии при ВЗК, в научной периодике 2010–2016 гг. не было найдено исследований, подтвержденных с позиции доказательной медицины сведений о связи развития недостаточности питания и развития анемии при ЯК (информационный поиск был проведен с использованием баз данных Elibrary.ru и PubMed).

Предпосылкой для проведения настоящего поискового исследования была предполагаемая авторами данной публикации патогенетическая связь между развитием недостаточности питания и анемией при ВЗК.

В патогенезе развития анемии существенную роль может играть специфический белок трансферрин, функцией которого является перенос железа в плазме крови. При этом трансферрин является одним из ключевых маркеров развития недостаточности питания, так как данный белок имеет короткий период полураспада (7 дней) и его уровень быстро снижается при истощении пациента [13, 14]. Ключевая роль трансферрина в обмене железа в сочетании с его снижением при развитии недостаточности питания позволяют рассматривать данную связь как существенное звено патогенеза развития анемии при ЯК.

Общая схема предполагаемого патогенетического влияния недостаточности питания на развитие анемии при ВЗК представлена на рисунке 1.

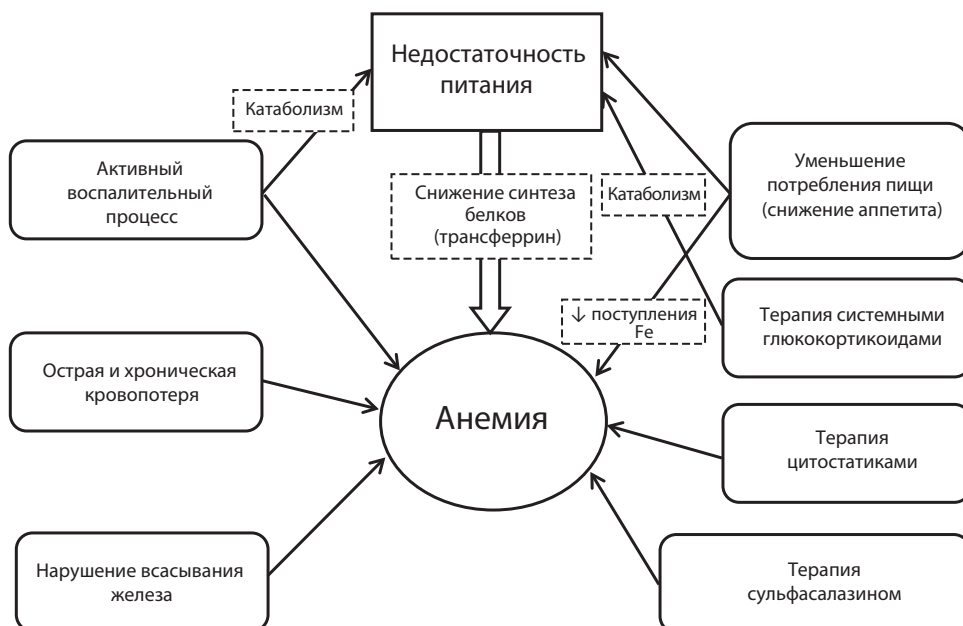


Рисунок 1. Предполагаемая роль недостаточности питания в патогенезе развития анемии при ВЗК.

Целью настоящего исследования была оценка клинической взаимосвязи между основными показателями нутриционного статуса и уровнем гемоглобина у пациентов с язвенным колитом.

При планировании исследования было учтено следующее обстоятельство: изучаемая причинно-следственная связь между развитием недостаточности питания и снижением уровня гемоглобина имеет определенную хронологическую последовательность — развитие недостаточности

питания как правило предшествует развитию анемии, особенно при выраженном кишечном кровотечении. Эмпирически выявлено, что снижение уровня гемоглобина происходит значительно быстрее по сравнению со снижением основных показателей нутриционного статуса, что позволяет рассматривать недостаточность питания как состояние, предшествующее или фоновое по отношению к анемии, усугубляющее тяжесть ее течения.

Материал и методы исследования

Проведено поисковое одномоментное поперечное исследование [17], в которое были включены 103 пациента с ЯК, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении в период с 2010 по 2015 гг. Медиана возраста пациентов — 36 лет ($Q_1 = 27$ лет; $Q_3 = 53$ лет), 63,7% выборки пациентов составляли мужчины.

Исследование было ретроспективным, регистрировались данные из историй болезни и медицинской документации пациентов:

1. Показатели нутриционного статуса на момент поступления пациента в клинику: ИМТ, уровень общего белка крови и безжировая (тощая) масса тела, которая оценивалась ретроспективно по

протоколам биоимпедансного анализа состава организма.

2. Уровень гемоглобина на момент поступления пациента в клинику.
3. Демографические сведения: пол, возраст.
4. Данные анамнеза: фаза течения язвенного колита, в течение которой пациент был госпитализирован (обострение или ремиссия), протяженность поражения (левосторонний колит, дистальный колит или тотальный колит) и общее количество обострений, начиная от момента дебюта заболевания.

Процедура формирования выборки представлена на рисунке 2.

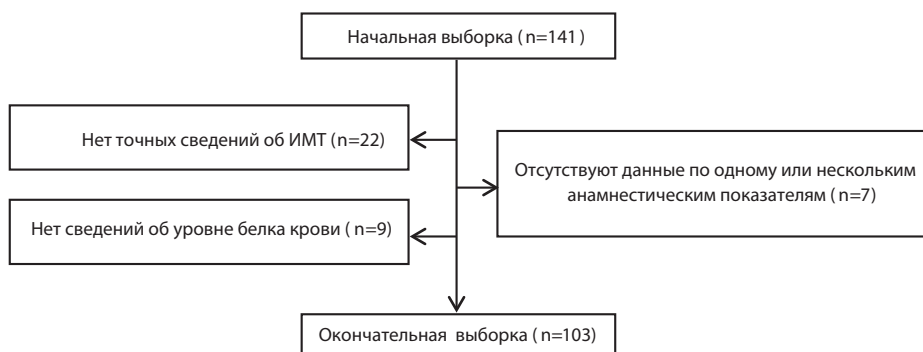


Рисунок 2. Процедура формирования выборки.

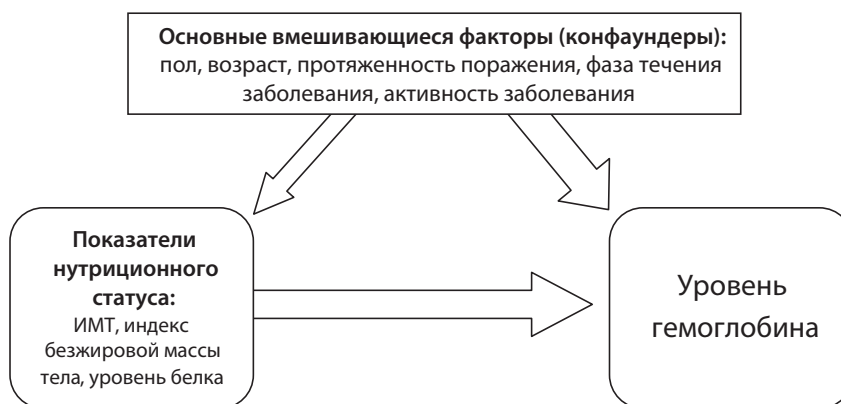
Диагноз анемии устанавливался ретроспективно на основании критериев ВОЗ (уровень гемоглобина ниже 130 г/л для мужчин и ниже 120 г/л для женщин). Критерием развития недостаточности питания считалось значение ИМТ ниже 18,5 кг/м². Уровень белка считался сниженным, если его значение составляло менее 64 г/л.

При оценке нутриционного статуса особое внимание уделялось показателю, характеризующему состояние соматических запасов белка — безжировой массе. Для клинической оценки данного показателя определялся так называемый индекс безжировой массы тела, который, по аналогии с ИМТ, рассчитывается как отношение безжировой массы тела (в кг) к квадрату роста (в метрах). Данный показатель имеет критические значения менее 17 кг/м² для мужчин и менее 15 кг/м² для женщин (критерии развития саркопении) [18].

Мультифакториальность этиологии анемии при язвенном колите не позволяла в процессе

анализа данных ограничиться изолированной оценкой парных связей между снижением нутриционных показателей (ИМТ, белок крови, индекс безжировой массы тела) и уровнем гемоглобина пациентов. В процессе обработки исследовательских данных учитывалось влияние на уровень гемоглобина основных факторов, имеющих прямое или косвенное патогенетическое влияние на развитие анемии [19]. Вышеуказанные демографические и анамнестические показатели были отобраны для включения в анализ на основании эмпирического клинического опыта и данных литературных источников [10, 14]. Данные показатели являются основными измеряемыми конфаундерами (вмешивающимися факторами), которые могут оказывать существенное влияние на течение заболевания, в том числе и на вероятность развития анемии, вследствие чего они были включены в массив исследовательских данных (рисунок 3).

Рисунок 3.
Моделирование взаимодействия изучаемых в ходе исследования переменных.



На предварительном этапе анализа проводился анализ парных связей между переменными. Так как большая часть количественных переменных (за исключением уровня гемоглобина) имела распределение, отличное от нормального, для анализа корреляционных связей был использован коэффициент корреляции Спирмена.

Для оценки распространенности анемии в изучаемой выборке в зависимости от демографических и анамнестических факторов был использован критерий χ^2 Пирсона и его модификации (поправка Йейтса и точный критерий Фишера).

Связь значений показателей нутриционного статуса и уровня гемоглобина пациентов оценивалось с помощью множественного линейного регрессионного анализа. В регрессионные модели уровень

гемоглобина вводился в качестве зависимой переменной, а все независимые переменные (показатели нутриционного статуса, демографические и анамнестические данные) вводились в модель методом форсированного ввода. В результате анализа рассчитывались нескорректированные и скорректированные стандартизированные регрессионные коэффициенты (станд. β и станд. $\beta_{\text{скорр}}$ соответственно). Практический смысл данных коэффициентов заключается в том, что они показывают, на сколько стандартных отклонений изменится зависимая переменная при изменении соответствующей независимой переменной на одно стандартное отклонение.

Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM Corp., США).

Результаты исследования

Распространенность анемии в выборке пациентов с учетом показателей нутриционного статуса, демографических и анамнестических данных представлена в таблице 1.

В результате анализа выявлена статистически значимая связь между развитием анемии и критическим снижением (менее 64 г/л) уровня белка

крови. При этом критическое снижение ИМТ и индекса безжировой массы тела не было статистически значимо связано с развитием анемии.

Углубленное изучение связи между изучаемыми показателями проведено с помощью множественного линейного регрессионного анализа, на предварительном этапе которого были

	N (%)			χ^2	p
	Всего	Анемия есть	Анемии нет		
Всего	103 (100)	39 (37,9)	64 (62,1)		
Значение ИМТ				1,967	0,161
ИМТ < 18,5 кг/м ²	17 (16,5)	9 (8,7)	8 (7,8)		
ИМТ ≥ 18,5 кг/м ²	86 (83,5)	30 (29,1)	56 (54,4)		
Критическое снижение безжировой массы тела				0,000	0,997
Да	37 (35,9)	14 (13,6)	23 (22,3)		
Нет	66 (64,1)	25 (24,3)	41 (39,8)		
Уровень белка крови				6,480	0,011
< 64 г/л	21 (20,4)	13 (12,6)	8 (7,8)		
≥ 64 г/л	82 (79,6)	26 (25,2)	56 (54,4)		
Пол				0,375	0,540
Мужчины	62 (60,2)	22 (21,4)	40 (38,8)		
Женщины	41 (39,8)	17 (16,5)	24 (23,3)		
Фаза течения заболевания				1,664	0,197
Обострение	89 (86,4)	35 (34,0)	54 (52,3)		
Ремиссия	14 (13,6)	3 (3,0)	11 (10,7)		
Протяженность поражения кишки				0,990	0,320
Проктит и левосторонний колит	54 (52,4)	18 (17,5)	36 (35,0)		
Тотальный колит	49 (47,6)	21 (20,4)	28 (27,1)		

Таблица 1
Распространенность анемии в выборке с учетом нутриционных, демографических и анамнестических данных

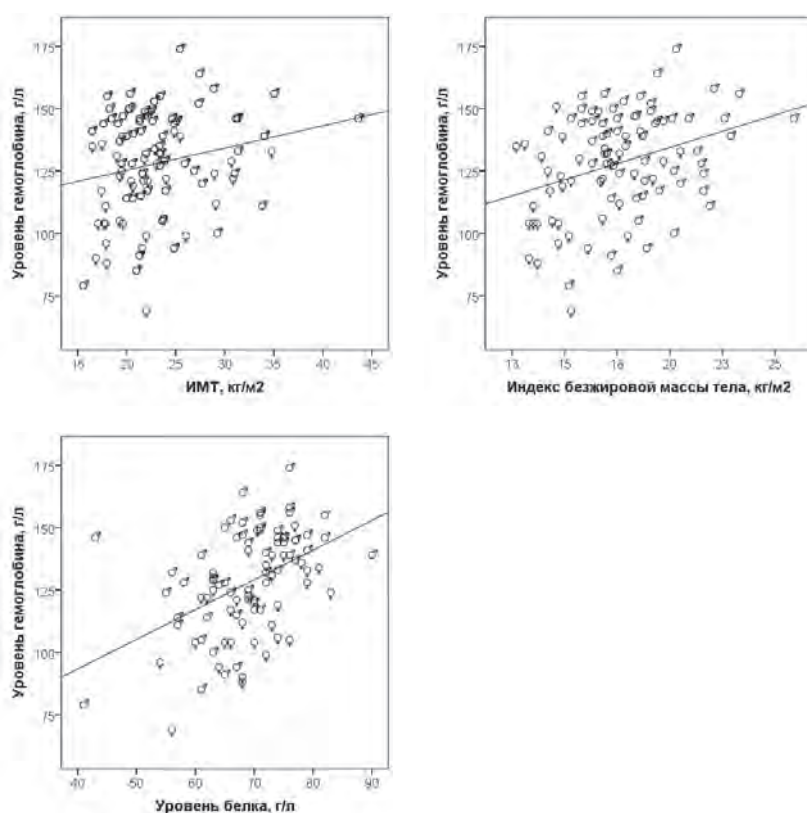


Рисунок 4.
Оценка линейных парных связей между уровнем гемоглобина и нутриционными показателями у пациентов с язвенным колитом.

определены линейные парные связи между уровнем гемоглобина и нутриционными показателями (рисунок 4). Наличие линейных связей между переменными, наряду с нормальным распределением зависимой переменной, является обязательным условием применения данного метода многомерного анализа.

В результате проведения многомерного анализа были сформированы две линейные регрессионные модели: модель 1 в качестве основных факторов (нутриционных показателей) включала

ИМТ и уровень белка крови, модель 2 в качестве основных факторов включала индекс безжировой массы тела и уровень белка крови (таблица 2). Построение единой модели, включающей одновременно и ИМТ, и индекс безжировой массы тела, было невозможным вследствие сильной корреляционной связи между данными двумя параметрами ($\rho = 0,870, p < 0,001$).

При включении в модель изучаемых показателей по-отдельности в результате расчета нескорректированных показателей были обнаружены

Таблица 2

Взаимосвязь показателей нутриционного статуса и уровня гемоглобина у пациентов с язвенным колитом с учетом демографических и анамнестических данных

Фактор	Нескорректированные показатели		Скорректированные показатели			
	Станд. β	p	Модель 1 ($R^2 = 0,484$)		Модель 2 ($R^2 = 0,490$)	
			Станд. $\beta_{\text{скорр}}$	p	Станд. $\beta_{\text{скорр}}$	p
Нутриционные показатели						
ИМТ	0,213	0,036	0,262	0,015	-	-
Индекс безжировой массы тела	0,327	<0,001	-	-	0,369	0,010
Уровень общего белка крови	0,459	<0,001	0,513	<0,001	0,509	<0,001
Конфаундеры						
Пол	-0,387	<0,001	-0,384	<0,001	-0,232	0,061
Возраст	0,024	0,817	-0,075	0,505	-0,138	0,258
Фаза заболевания	-0,046	0,653	-0,139	0,149	-0,118	0,220
Протяженность поражения толстой кишки	-0,089	0,381	-0,092	0,322	-0,114	0,223
Кол-во обострений от момента дебюта заболевания	0,041	0,726	0,052	0,608	0,062	0,617

статистически значимые связи между всеми тремя показателями нутриционного статуса и уровнем гемоглобина пациентов. При одновременном включении в модель 1 и модель 2 всех изучаемых показателей, данные связи остались статистически значимыми. Модель 2 была выбрана в качестве приоритетной, так как имела более высокую объясняющую способность ($R^2 = 0,490$), свидетельствующую в пользу того факта, что с уровнем гемоглобина связана именно безжировая составляющая массы тела пациента.

Обращало на себя внимание исчезновение статистически значимой связи между полом и уровнем гемоглобина у пациентов в модели 2, хотя она и оставалась близкой к критическому значению

($p = 0,060$). Данный факт объясняется тем, что между индексом безжировой массы и полом пациентов имелась статистически значимая связь средней силы ($p = 0,580$, $p < 0,001$), что в данной модели в значительной степени нивелировало влияние на уровень гемоглобина переменной, кодирующей пол пациента.

Таким образом, в результате многомерного анализа данных, компенсирующего конфаундинг-эффект демографических и анамнестических факторов, была выявлена прямая связь между уровнем гемоглобина пациента и нутриционными показателями — уровнем общего белка крови (станд. $\beta_{\text{скорр}} = 0,369$), и индексом безжировой массы тела (станд. $\beta_{\text{скорр}} = 0,509$).

Обсуждение полученных результатов

В результате проведенного исследования и многофакторного анализа у пациентов с язвенным колитом была обнаружена достоверная взаимосвязь между снижением нутриционных показателей, характеризующих соматические и висцеральные белковые запасы организма, и снижением уровня гемоглобина крови. Следует отметить, что снижение уровня белка крови, характеризующего висцеральный пул, белка имеет большее влияние на уровень гемоглобина по сравнению со снижением безжировой массы тела, характеризующей белок мышечной ткани — соматический пул белка.

Таким образом, в результате проведенного поискового исследования подтверждена патогенетическая связь между снижением показателей нутриционного статуса, характеризующих белковый обмен, и снижением уровнем гемоглобина (рисунок 1).

Тот факт, что анемия, как правило, развивается на фоне уже имеющейся недостаточности питания придает проведенному поперечному исследованию черты ретроспективного когортного исследования, что позволяет говорить не только о наличии достоверной связи между снижением нутриционных показателей и снижением уровня гемоглобина у пациентов, но и непосредственно

о влиянии недостаточности питания на развитие анемии.

Преимуществом настоящего исследования является включение в анализ как тех пациентов, которые поступали на гастроэнтерологическое отделение в фазу обострения заболевания, так и тех пациентов, которые обращались за медицинской помощью в фазу ремиссии, что позволяет с достаточной степенью уверенности генерализовать его результаты. Ограничением настоящего исследования является его ретроспективный характер, который не позволял оценить ряд важных аспектов развития анемии, таких как уровни трансферрина, сывороточного железа, С-реактивного белка и других биохимических показателей, играющих существенную патогенетическую роль в развитии анемии. Вероятно, полноценный учет биохимических маркеров анемии и иммунологических параметров активности воспаления позволил бы создать модели с большей объясняющей способностью. Другим ограничением данного исследования является относительно небольшой объем выборки пациентов ($n = 103$), в связи с чем не была проведена оценка распространенности различных степеней тяжести анемии.

Заключение

В результате исследования установлено, что у пациентов с язвенным колитом снижение показателей нутриционного статуса, характеризующих состояние белковых запасов организма, достоверно ассоциировано со снижением уровня гемоглобина. При этом результаты многофакторного анализа не подтвердили влияние на уровень гемоглобина пациентов фазы течения заболевания (обострения или ремиссии), протяженности поражения толстой кишки, возраста и количества обострений от момента дебюта заболевания.

Рассматривая практическую сторону результатов проведенного исследования, можно предположить, что патогенетически обоснованная коррекция анемии должна проводиться не только путем восполнения дефицита железа и снижения активности воспалительного процесса, но и путем проведения нутриционной поддержки в виде энтерального питания, которая должна быть направлена на восполнение белковых запасов организма. Тем не менее, проверка данного предположения может быть проведена только путем проведения соответствующего проспективного контролируемого исследования.

Литература

1. *Guagnozzi D., Lucendo A. J.* Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20(13). — P. 3542–3551.
2. *Rejler M., Tholstrup J., Andersson-Gare B., Spangeus A.* Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden // *Scand J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 47(8–9). — P. 937–942.
3. *Carla Valeria de Alvarenga Antunes, Abrahao Elias Hallack Neto, Cristiano Rodrigo de Alvarenga Nascimento et al.* Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology // *Biomed Res Int.* 2015. — Vol. 2015. — P. 1–7. doi: 10.1155/2015/728925.
4. *Носкова К. К., Лищинская А. А., Мелькина Е. С., Дроздова В. Н.* Частота анемий среди больных гастроэнтерологического стационара // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2011. — № 10. — С. 9–11.
5. *Носкова К. К., Лищинская А. А., Парфенов А. И., Князев О. В., Варванина Г. Г., Дроздов В. Н.* Риск развития и клинико-патогенетические особенности анемии на фоне базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2011. — № 10. — С. 12–17.
6. *Testa A., Rispo A., Romano M. et al.* The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases // *Digestive and Liver Disease.* — 2016. — Vol. 48. — P. 267–270.
7. *Rogler G., Vavricka S.* Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? // *Front Med (Lausanne).* — 2014. — Vol 58(1). doi: 10.3389/fmed.2014.00058.
8. *Gisbert J. P., Gomollon F.* Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1299–1307.
9. *Stein J., Dignass A. U.* Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach // *Annals of Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 26. — P. 104–113.
10. *Хорошилов И. Е., Панов П. Б.* Клиническая нутрициология: Учебное пособие / под ред. А. В. Шаброва. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 284 с.
11. *Иванов С. В., Хорошилов И. Е.* Применяемые в клинике методы оценки нутриционного статуса при недостаточности питания // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.* — № 1. — 2011. — С. 64–67.
12. *Ткаченко Е. И., Иванов С. В., Жигалова Т. Н., Ситкин С. И.* Энтеральное питание при язвенном колите // *Лечащий врач.* — 2008. — № 6. — С. 82.
13. *Данилов И. П., Смирнова Л. А., Козич Ж. М., Кравчук З. И.* Клиническое значение маркеров метаболизма железа: ферритин, трансферрин, гепсидин // *Здравоохранение.* — 2011. — № 9. — С. 30–35.
14. *Основы клинического питания: пер. с англ. / под ред. Л. Сobotки.* — Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. — 412 с.
15. *Иванов С. В.* Диагностика и коррекция недостаточности питания при заболеваниях кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 24 с.
16. *Вретлинд А., Суджян А.* Клиническое питание / Стокгольм — Москва, 1990. — 354 с.
17. *Гржибовский А. М., Иванов С. В.* Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // *Наука и здравоохранение.* — 2015. — № 2. — С. 5–18.
18. *Biolo G., Cederholm T., Muscaritoli M.* Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia // *Clinical nutrition.* — 2014. — № 33. — С. 737–748.
19. *Hernan M. A., Hernandez-Diaz S., Robins J. M.* A structural approach to selection bias // *Epidemiology.* — 2004. — Vol. 15(5). — P. 615–625.