

УДК 618.1.- 085.

Рік досвіду використання екзогенного лактоферину для корекції залізодефіцитних станів: перші висновки та перспективи

С.М. Мельников

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Рік досвіду застосування екзогенного лактоферину (Латоя) у гінекологічній практиці свідчить про його ефективність в лікуванні залізодефіцитних станів. У 80 (83,3%) хворих протягом 30 днів вдалося значно покращити показники феритину сироватки, гемоглобіну та еритроцитів. Екзогенний лактоферин має дуже добрий профіль безпеки, адже не спричинює альтерації слизової оболонки шлунка та кишечника. Практичний досвід свідчить, що екзогенний лактоферин здатний нормалізувати гематологічні показники за 30 днів, а у складних випадках за 60 днів, тому може розглядатися як перспективна альтернатива загальноприйнятним схемам лікування залізодефіцитних станів, зокрема в гінекології.

Ключові слова: екзогенний лактоферин, феритин, гемоглобін, залізодефіцитна анемія, ефективність, безпека.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – гематологічний синдром, що характеризується порушенням синтезу гемоглобіну внаслідок дефіциту заліза і проявляється анемією і сидеропенією, а також розвитком трофічних порушень в органах і тканинах. За даними ВООЗ, ЗДА діагностують більше ніж у 2 млрд людей, велика частина з них – жінки і діти. У розвинених країнах Європи близько 12% жінок фертильного віку страждають на ЗДА, а прихований дефіцит заліза спостерігається майже у половині даної категорії жінок [5, 13, 20].

ЗДА пов'язана з фізіологічною роллю заліза в організмі і його участю у процесах тканинного дихання. Воно входить до складу гема – сполуки, здатної оборотно зв'язувати кисень. Гем є простетичною частиною молекули гемоглобіну і міоглобіну, який зв'язує кисень, що необхідно для скоротливих процесів у м'язах. Організм людини містить від 4 до 5 г заліза у формі гемінових і негемінових сполук. Серед гемінових найбільша кількість, приблизно 3000 мг, знаходиться в гемоглобіні, 25 мг міститься в дихальних ферментах клітин (цитохроми, каталаза, пероксидаза). У той самий час організм має багатий резерв негемінових сполук – до 1500 мг, які у формі феритину і гемосидерину відкладаються в печінці, селезінці і кістковому мозку. До них відноситься сироваткове залізо, призначене для поповнення добових витрат заліза. У депонуванні заліза в організмі головну роль відіграють феритин і гемосидерин. Транспорт заліза в організмі здійснює білок трансферин [1, 17, 18].

Залізо, як і деякі інші мікроелементи, виділяється з організму в дуже невеликих кількостях (1–1,5 мг), оскільки ендогенний обмін майже повністю відбувається за рахунок заліза, що міститься в гемоглобіні, де воно виходить при фізіологічній деструкції старих еритроцитів у кістковому мозку. Гемоліз здійснюється макрофагами, а розщеплення гемоглобіну перебігає в двох напрямках з утворенням продуктів, що містять і не містять залізо. Причиною дефіциту заліза є порушення його балансу в бік переважання витрачання заліза над надходженням, що спостерігається при різних фізіологічних станах або захворюваннях: крововтратах різного генезу, підвищеній потребі в залізі, порушенні за-

своєння заліза, вродженому дефіциті, порушенні транспорту заліза внаслідок дефіциту трансферину.

Підвищене витрачання заліза, що спричиняє розвиток гіпосидеропенії, найчастіше пов'язане з крововтратою або з посиленням його використання при деяких фізіологічних станах (вагітність, період швидкого росту). У дорослих дефіцит заліза розвивається, як правило, внаслідок крововтрати. Найчастіше до негативного балансу заліза призводять постійні невеликі крововтрати і хронічні приховані кровотечі (5–10 мл/добу). Іноді дефіцит заліза може розвинути-ся після одноразової масивної втрати крові, що перевищує запаси заліза в організмі, а також внаслідок повторних значних кровотеч, після яких запаси заліза не встигають відновитися.

Розрізняють три стадії дефіциту заліза: передлатентний, латентний і маніфестний дефіцит [2, 3, 5, 13]. На стадії передлатентного дефіциту в організмі відбувається виснаження депо. Основною формою депонування заліза є феритин – водорозчинний глікопротеїновий комплекс, який міститься в макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, в еритроцитах і сироватці крові. Лабораторною ознакою виснаження запасів заліза в організмі є зниження рівня феритину в сироватці крові. При цьому рівень сироваткового заліза зберігається в межах нормальних значень. Клінічні ознаки на цій стадії відсутні, діагноз може бути встановлений лише на підставі визначення рівня сироваткового феритину. Якщо не відбувається адекватного поповнення дефіциту заліза на першій стадії, настає друга стадія залізодефіцитного стану – латентний дефіцит заліза. На цій стадії в результаті порушення надходження необхідного металу в тканинах відзначається зниження активності тканинних ферментів (цитохромів, каталази, сукцинатдегідрогенази та ін.), що проявляється розвитком сидеропенічного синдрому. До клінічних проявів сидеропенічного синдрому відноситься зміна смаку, пристрасть до гострої, солоної, пряної їжі, м'язова слабкість, дистрофічні зміни шкіри і придатків та ін.

На стадії латентного дефіциту заліза в організмі спостерігаються більш виражені зміни в лабораторних показниках. Відзначається виснаження запасів заліза в депо – зниження концентрації феритину сироватки, вмісту заліза в сироватці і білках-переносниках.

Сироваткове залізо – важливий лабораторний показник, на підставі якого можливе проведення диференціальної діагностики анемії і визначення тактики лікування. Слід пам'ятати, що робити висновки про вміст заліза в організмі лише за рівнем сироваткового заліза не можна. По-перше, тому що рівень сироваткового заліза схильний до значних коливань протягом доби, залежить від статі, віку та ін. По-друге, гіпохромні анемії можуть мати різну етіологію та патогенетичні механізми розвитку і визначення лише рівня сироваткового заліза не дає відповіді на питання патогенезу. Так, якщо при анемії відзначається зниження рівня сироваткового заліза разом зі зниженням феритину сироватки, це свідчить про залізодефіцитну етіологію анемії, і основною тактикою лікування є усунення причин втрати заліза і запо-

внення його дефіциту. У разі зниженого рівня сироватково-го заліза і нормального рівня феритину слід припускати «анемію недорозподілу», при якій розвиток гіпохромної анемії пов'язаний з порушенням процесу вивільнення заліза з депо. Призначення препаратів заліза при даній анемії не тільки недоцільно, але може заподіяти шкоду хворому.

Маніфестний дефіцит заліза, або ЗДА, виникає при зниженні гемоглобінового фонду заліза і проявляється симптомами анемії і гіпосидерозу [4, 5, 13]. Встановлення діагнозу маніфестного дефіциту заліза ґрунтується на клінічних та гематологічних ознаках, серед яких зниження гемоглобіну вважається основним. Експертами ВООЗ прийнята наступна класифікація ЗДА [21]: анемія легкого ступеня тяжкості – концентрація гемоглобіну в крові від 110 до 90 г/л; помірно виражена анемія – концентрація гемоглобіну в крові від 89 до 70 г/л; важка анемія – концентрація гемоглобіну в крові менше 69 г/л.

Разом із визначенням концентрації заліза в сироватці діагностичне значення має оцінка загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ОЗЗЗ) і насичення трансферину залізом. У хворих ЗДА відзначають підвищення ОЗЗЗ, значне підвищення латентної ЗЗЗ і зменшення відсотка насичення трансферину. Оскільки запаси заліза при розвитку ЗДА виснажені, відзначається зниження вмісту в сироватці феритину – залізовмісного білка, рівень якого відображає величину запасів заліза в депо. Зниження рівня феритину в сироватці є найбільш чутливою і специфічною ознакою дефіциту заліза [1, 5, 13].

Хворі ЗДА відзначають загальну слабкість, швидку стомлюваність, утруднення в зосередженні уваги, іноді сонливість. З'являються головний біль після перевтоми, запаморочення. При важкій анемії можлива непритомність. Ці скарги, як правило, залежать не від ступеня залізодефіциту, а від тривалості захворювання та віку хворих.

ЗДА характеризується змінами шкіри, нігтів і волосся. Шкіра звичайно бліда, з рум'янцем щік, що легко виникає, вона стає сухою, в'ялою, лущиться, легко утворюється тріщини. Волосся втрачає блиск, сіріє, стоншується, легко ламається, рідшає і рано сивіє. Специфічні зміни нігтів: вони стають тонкими, матовими, уплощуються, легко розшаровуються і ламаються, з'являється смугастість. При виражених змінах нігті набувають увігнутої, ложкоподібної форми (койлоніхія).

Усі ці ознаки порушення трофіки епітеліальних тканин пов'язані з тканинною сидеропенією і гіпоксією. Слід зазначити, що в легких випадках анемії загальні симптоми можуть бути відсутні, оскільки компенсаторні механізми (посилення еритропоезу, активація функцій серцево-судинної і дихальної систем) забезпечують фізіологічну потребу тканин у кисні [1, 4, 19].

При тривалій анемії можливі порушення функцій різних паренхіматозних органів, які розвиваються в результаті дистрофічних процесів, які зумовлені хронічною гіпоксією. Зміни функцій різних органів і систем при ЗДА є наслідком не так малоокрів'я, скільки тканинного дефіциту заліза. Доказом цього служить невідповідність тяжкості клінічних проявів хвороби і ступеня анемії і поява їх вже в стадії прихованого дефіциту заліза [17, 19, 20].

Найбільш частими причинами дефіциту заліза є хронічні постгеморагічні стани (менорагії різного генезу, гіперполіменорея, порушення гемостазу, аборт, пологи, міома матки, аденоміоз, внутрішньоматкові контрацептиви, злоякісні пухлини, кровотечі з травного тракту; інші крововтрати – носові, ниркові, ятрогенні); стани, пов'язані з підвищеною потребою в залізі (вагітність, лактація, період статевого дозрівання та інтенсивного росту, запальні захворювання, інтенсивні заняття спортом, лікування вітаміном В₁₂ у хворих з В₁₂-дефіцитною анемією); стани, пов'язані з порушен-

ням надходження заліза (аліментарна ЗДА, неповноцінне харчування з переважанням борошняних і молочних продуктів, знижений вміст мікроелементів (міді, марганцю, кобальту) у воді та їжі, порушення всмоктування (ентерити, стани після резекції кишечника, шлунка, целиакія).

Дефіцит заліза у жінок зумовлений переважно крововтратами. У випадках значних крововтрат, які спостерігаються у дівчаток-підлітків, жінок дітородного та клімактеричного віку при рясних і тривалих менструаціях, дисфункціональних маткових кровотечах, при міомі матки, ендометріозі, наявності внутрішньоматкових контрацептивів, при гінекологічних та хірургічних операціях часто розвиваються залізодефіцитні стани [3, 6, 15].

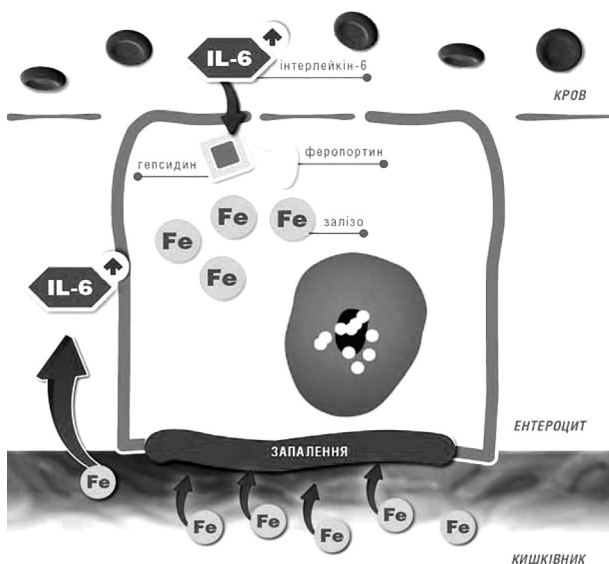
Міома матки і ендометріоз є найбільш поширеними гінекологічними захворюваннями з тенденцією до омолодження, зростає також відсоток анемізації вагітних, у зв'язку з цим питання про адекватне, сучасне лікування ЗДА у жінок стає все більш актуальним. Багато дослідників вважають, що збільшення площі ендометрія при розвитку міоми матки є причиною підвищеної крововтрати [15, 16]. У літературі акцентується увага на локалізації міоматозного вузла як фактора, що визначає величину крововтрати [3, 16]. Підслизове й інтерстиціально-підслизове розташування вузлів сприяє гіпертрофії міометрія, збільшенню площі ендометрія, впливає на моторику матки.

В умовах триваючих менорагій за відсутності компенсації втрат заліза й у міру виснаження його запасів у жінок розвивається дефіцит заліза з наступним формуванням клініко-гематологічного синдрому ЗДА. Строки розвитку ЗДА при цьому залежать від вираженості менорагій, величини вихідних запасів заліза, наявності інших факторів ризику розвитку ЗДА [3, 6, 15, 16].

Велике значення в діагностиці анемії має лабораторне дослідження крові та визначення концентрації гемоглобіну; кількості еритроцитів, величини і насиченості їх гемоглобіном; колірного показника; гематокриту (зниження гематокриту до 0,3 і менше); концентрації заліза в плазмі крові (в нормі 13–32 мкмоль/л); насичення трансферину (НТ) залізом; повне морфологічне дослідження крові з визначенням кількості ретикулоцитів, тромбоцитів, лейкоцитів і лейкоцитограми. У периферійному мазку крові виявляються морфологічні зміни еритроцитів, характерні для ЗДА: гіпохромія – зниження щільності забарвлення еритроцитів через низький вміст гемоглобіну; мікроцитоз – переважання еритроцитів зменшеного розміру; анізоцитоз (неоднакова величина) і пойкилоцитоз (різні форми) еритроцитів [1, 14, 20].

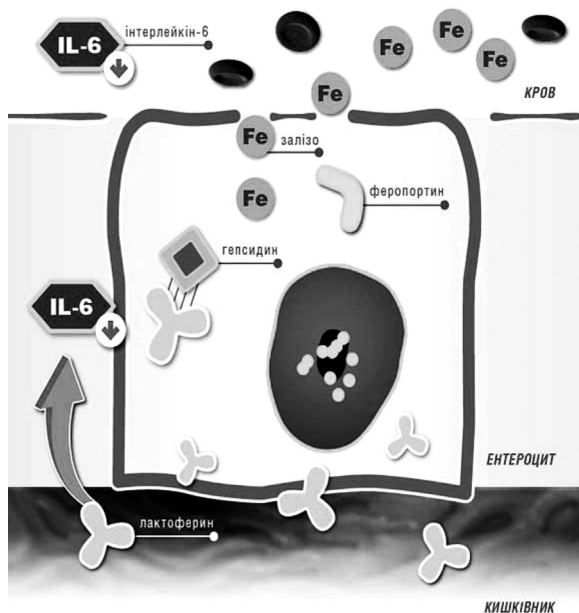
При виявленні причини розвитку ЗДА основне лікування повинне бути спрямоване на її усунення (оперативне лікування міоми, аденоміозу, лікування ентрити, корекція аліментарної недостатності та ін.). Однак у цілій низці випадків радикальне усунення причини ЗДА не представляється можливим (наприклад, при тривалих менорагіях, спадкових геморагічних діатезах, у вагітних, а також при деяких інших ситуаціях). У таких випадках основного значення набуває терапія залізовмісними лікарськими препаратами [3, 6, 17].

Патогенетичним лікуванням ЗДА є застосування препаратів заліза всередину [1, 2, 5, 19]. За наявності показань рекомендується використовувати препарати заліза для парентерального застосування та препарати еритропоетину [3, 10, 12]. Добова доза двовалентного заліза (всмоктується тільки двовалентне залізо) становить 100–300 мг. У зв'язку з цим при виборі препарату заліза і визначенні добового його дозування слід орієнтуватися не тільки на загальний вміст у ньому заліза, але й на кількість двовалентного заліза, що міститься в даному препараті. Аскорбінова і бурштинова кислоти, фруктоза, цистеїн, мальтоза та ін. входять до складу багатьох лікарських форм та посилюють всмоктування



Мал. 1 «Порочне коло» залізодефіциту

За умов застосування препаратів заліза, внаслідок пошкодження слизової оболонки кишечника підвищується концентрація інтерлейкіну-6 (IL-6). IL-6 індукує активність гепсидину, який блокує вихід депонованого заліза з клітини у кров



Мал. 2. Механізм дії екзогенного лактоферину

Лактоферин знижує концентрацію IL-6 та пригнічує активність гепсидину, активується транспортний білок феропортин і депоноване залізо виходить у кровоносне русло

заліза. Оцінювання ефективності лікування проводять через 2–3 тиж від початку лікування препаратами заліза шляхом підрахунку процентного зростання значень гематологічних показників (гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів) по

Середні значення гематологічних показників у пацієнок в процесі застосування екзогенного лактоферину

Показник	1-й день	15-й день	30-й день
Феритин сироватки, мкг/л	7,2±1	10,3±1	19,2±2
Гемоглобін (Hb), г/л	88±3,4	98±2,6	114,7±7,3
Кількість еритроцитів, абс. число ×10 ¹² /л	2,7±0,2	3,0±0,2	3,2±0,2

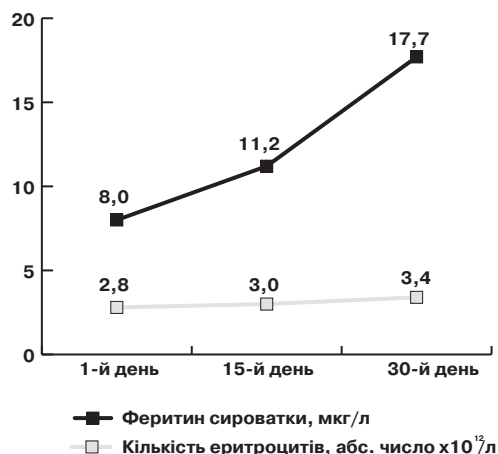
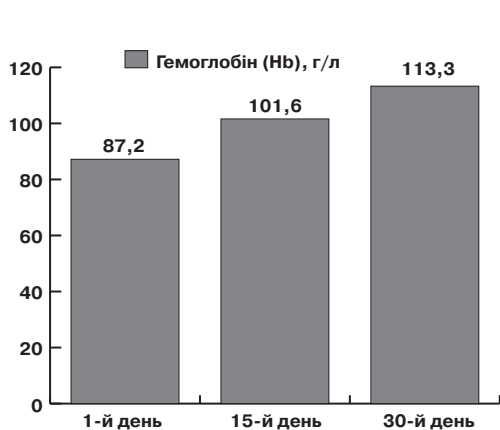
відношенню до вихідного рівня. Підвищення гемоглобіну менш ніж на 6% (2% на тиждень); гематокриту – менше ніж на 1,5% (0,5% на тиждень); еритроцитів – менше ніж на 3% (1% на тиждень) свідчить про неефективність лікування. У даній ситуації слід розглянути питання про проведення лікування парентеральними препаратами заліза [7–9, 11].

В останні роки тривають дослідження з вивчення ефективності в корекції залізодефіцитних станів трансферинів тваринного походження. Найбільш вивчений на сьогодні лактоферин з коров'ячого молока. Лактоферин є багатофункціональним глікопротеїном родини трансферину з підвищеною здатністю до зв'язування із залізом. Спорідненість лактоферину до заліза в 300 разів вище, ніж в інших трансферинів. Він міститься в материнському молоці, а також в інших рідинах організму, зокрема в слині. У нещодавно проведених дослідженнях встановлена роль лактоферину в гомеостазі заліза. Зокрема, лактоферин здатний індукувати вивільнення заліза з тканин в кровотік за допомогою механізму мобілізації заліза. Клінічні дані свідчать, що лактоферин, спожитий всередину, може поліпшити рівень загального заліза в плазмі крові, гемоглобіну, феритину, а також кількості еритроцитів. Лактоферин сприяє нормалізації імунного статусу, посилює протидію захисних сил організму інфекціям, спричиненим мікробами, грибами і вірусами [22–24]. За даними клінічних досліджень (Raesano та співавт., 2010), деякі препарати заліза, зокрема заліза сульфат, подразнюючі та пошкоджуючі слизові оболонки травного тракту, здатні індукувати зростання концентрації IL-6. Підвищення експресії IL-6, як відомо, здатне індукувати пухлини, а також хіміотерапевтичні агенти, які взаємодіють з ними. Тому контроль рівня IL-6 дуже важливий у хворих з анемічним синдромом, адже цей прозапальний цитокін стимулює активність гепсидину, який перешкоджає вивільненню заліза з еритроцитів у кровоносне русло. Виникає своєрідне «порочне коло» залізодефіциту (мал. 1). Як виявилось, розірвати це коло здатний екзогенний лактоферин. Лактоферин знижує концентрацію IL-6, пригнічує гепсидин і сприяє вивільненню заліза із клітин-депо (мал. 2).

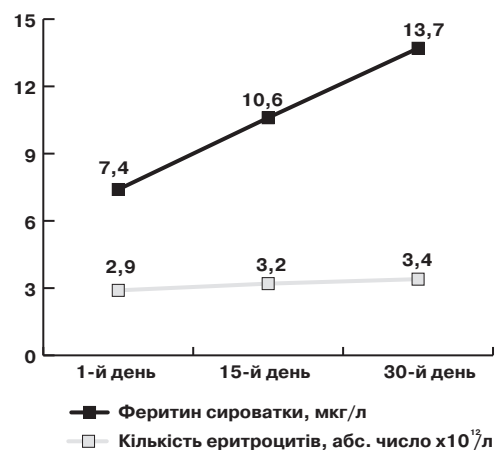
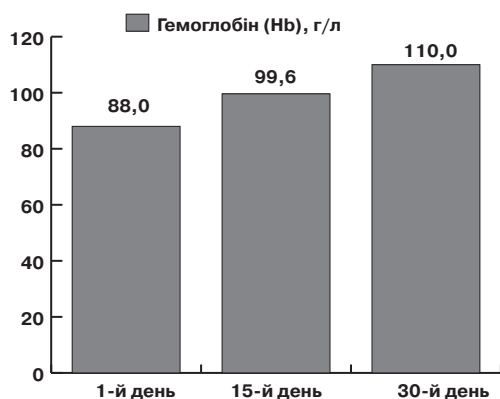
Метою нашої роботи було вивчити вплив введення лактоферину (Латоя, виробник «Джіеллепі С.А.», Італія) в раціон пацієнок з анемією середнього та легкого ступеня тяжкості і оцінити в динаміці такі показники, як рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів, рівень феритину сироватки. Загалом протягом 2014–2015 рр. ми спостерігали 96 пацієнок з анемією у віці від 19 до 44 років. Причиною анемії були порушення менструацій (зокрема, поліменорея) або дисфункціональні маткові кровотечі, а також крововтрати під час гінекологічних оперативних втручань. Препарати заліза за два тижні до початку застосування лактоферину і в період його використання не призначали. Гематологічні показники фіксували до початку застосування лактоферину, через 15 днів і через 30 днів.

До початку застосування лактоферину у пацієнок гемоглобін був на рівні від 84,6 до 91,4 г/л, ці показники корелювали зі зниженою кількістю еритроцитів та відносно низьким рівнем феритину сироватки (таблиця).

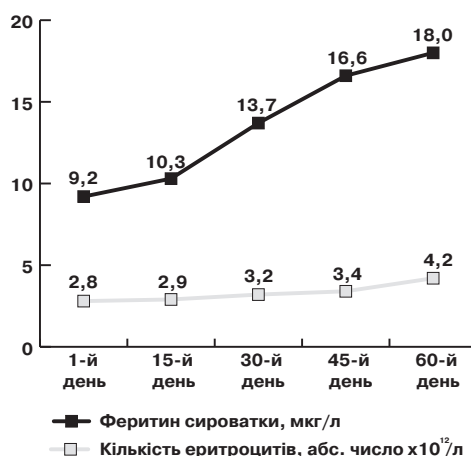
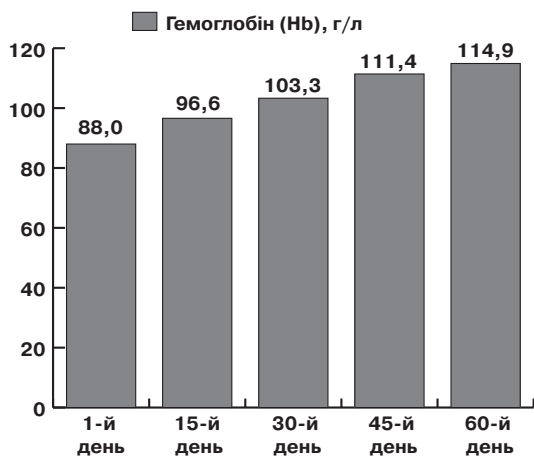
Протягом курсу застосування лактоферину стало зрозумілим, що чим більш виражений анемічний синдром у пацієнок, тим краща позитивна динаміка гематологічних показників спостерігається. Це демонструють наведені



Мал. 3. Клінічний випадок. Пацієнтка Н., 28 років. Діагноз: поліменорея. Динаміка гематологічних показників в процесі застосування лактоферину



Мал. 4. Клінічний випадок. Пацієнтка К., 39 років. Діагноз: фіброміома (стан після лапароскопічної операції). Динаміка гематологічних показників в процесі застосування лактоферину



Мал. 5. Клінічний випадок. Пацієнтка А., 38 років. Діагноз: фіброміома (стан після лапароскопічної операції). Динаміка гематологічних показників в процесі застосування лактоферину

клінічні випадки (мал. 3, 4). У всіх пацієнток на 15-й день застосування лактоферину спостерігалось підвищення показників гемоглобіну та еритроцитів, а також рівня феритину сироватки в середньому з $7,2 \pm 1$ до $10,3 \pm 1$ мкг/л. У ході 30-денного курсу лікування показники гемоглобіну зросли в середньому з $88 \pm 3,4$ г/л до $114,7 \pm 7,3$ г/л. У 80 (83,3%) жінок всі три гематологічні показники наблизилися до норми і лікування було охарактеризоване як ефективне.

Також слід зазначити, що у 16 (16,6%) пацієнток на 30-й день лікування на тлі нормалізації показників феритину сироватки зберігалися відносно низькі цифри гемоглобіну та еритроцитів. Ми виділили цих пацієнток в окрему групу і, використавши досвід італійських колег (Paesano et al., 2010), продовжили застосування лактоферину ще протягом 30 днів. У результаті 60-денного курсу лікування лактоферином в цій групі гемоглобін зріс в середньому до $112 \pm 2,9$ г/л,

а кількість еритроцитів до $4,2 \pm 0,9 \times 10^{12}/л$, що можна суб'єктивно оцінити як хороший результат. Це можна продемонструвати на прикладі клінічного випадку (мал. 5).

Таким чином, перший рік досвіду застосування екзогенного лактоферину (Латоя) в гінекологічній практиці свідчить про його ефективність в лікуванні залізодефіцитних станів. У 80 (83,3 %) хворих протягом 30 днів вдалося значно покращити показники феритину сироватки, гемоглобіну та еритроцитів.

Слід зазначити, що на відміну від стандартних препаратів для лікування анемії, зокрема сульфату заліза, екзо-

генний лактоферин має неперевершений профіль безпеки, адже не спричинює альтерації слизової оболонки шлунка та кишечника. Тому пацієнтки не мають традиційних для лікування залізовмісними препаратами скарг: болю у шлунку, дискомфорту, кишкових кольок або порушень травлення.

Практика свідчить, що екзогенний лактоферин здатний нормалізувати гематологічні показники за 30 днів, а у складних випадках за 60 днів, тому може розглядатися як перспективна альтернатива загальноприйнятним схемам лікування залізодефіцитних станів, зокрема в гінекології.

Год опыта использования экзогенного лактоферрина для коррекции железодефицитных состояний: первые итоги и перспективы С.Н. Мельников

Год опыта применения экзогенного лактоферрина (Латоя) в гинекологической практике свидетельствует о его эффективности в лечении железодефицитных состояний. У 80 (83,3%) больных в течение 30 дней удалось значительно улучшить показатели ферритина сыворотки, гемоглобина и эритроцитов. Экзогенный лактоферрин обладает очень хорошим профилем безопасности, так как не вызывает альтерации слизистой оболочки желудка и кишечника. Практический опыт свидетельствует, что экзогенный лактоферрин способен нормализовать гематологические показатели за 30 дней, а в сложных случаях за 60 дней, поэтому может рассматриваться как перспективная альтернатива общепринятым схемам лечения железодефицитных состояний, в том числе в гинекологии.

Ключевые слова: экзогенный лактоферрин, ферритин, гемоглобин, железодефицитная анемия, эффективность, безопасность.

Year experience with exogenous lactoferrin correcting iron deficiency: first conclusions and prospects S.M. Melnikov

First experience with exogenous lactoferrin (Latoya) in gynecological practice is evidence of its effectiveness in the treatment of iron deficiency. In 80 (83,3%) patients within 30 days lactoferrin managed to significantly improve the performance of serum ferritin, hemoglobin and red blood cells. Exogenous lactoferrin has an unsurpassed safety profile: it do not cause alteration of the mucous membrane of the stomach and intestine. Practice shows that exogenous lactoferrin is able to normalize the hematologic indices for 30 days, and in severe cases 60 days, so it can be viewed as a promising alternative to the generally accepted treatment regimens iron deficiency, particularly in gynecology.

Key words: exogenous lactoferrin, ferritin, hemoglobin, iron deficiency anemia, efficiency, safety.

Сведения об авторе

Мельников Сергей Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-98-87

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. – 2008. – С. 66–79.
- Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 137–142.
- Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютюник В.Л. и др. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (5). – С. 26–30.
- Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность // РМЖ. – 2012. – № 17. – С. 862–867.
- Андреичев Н.А., Балева Л.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – № 3. – С. 60–65.
- Демидова А.В. Анемии. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 64 с.
- Цветкова О.А. Ликферр (железо [III] – гидроксид сахарозный комплекс) – новый отечественный препарат железа для парентерального введения // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 90–93.
- Ayub R., Tariq N., Adil M.M. et al. Efficacy and safety of total dose infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2008. – Vol. 18 (7). – P. 424–7.
- Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49 (10). – P. 1573–8.
- Cavill I. Erythropoiesis and iron. // Best Practice & Research Clin. Haem. – 2002. – Vol. 15 (2). – P. 399–409.
- Daniilidis A., Giannoulis C., Pantelis A. et al. Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treating postpartum anemia // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38 (2). – P. 159–61.
- Huch R., Huch A. Erythropoiesis and erythropoietin in perinatal medicine. // J. Perinat. Med. – 1995. – Vol. 23. – P. 5–6.
- Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4 (3). – P. 177–84.
- Khalafallah A., Dennis A., Bates J. et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. J. Intern. Med. 2010; 268(3): 286–95.
- Killip S., Bennett J., Chambers M. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician 2007 Mar 1; 75 (5): 671–678.
- Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 152 (2). – P. 133–7.
- Parker W.H., Wagner W.H. Gynecologic surgery and the management of hemorrhage. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 37 (3). – P. 427–36.
- Perewusnyk G., Huch R., Breyman C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 88. – P. 3–10.
- Schaefer R.M., Huch R., Krafft A. Anaemia Working Group. Current recommendations for the treatment of iron deficiency anemia // Rev. Med. Suisse. – 2007. – Vol. 105 (3). – P. 874–80.
- UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. – Geneva: WHO/NHD, 2001.
- Wagstrom E., Akesson A., Van Rooijen M. et al. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2007. – Vol. 86 (8). – P. 957–62.
- Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Biochem Cell Biol. 2006 Jun;84 (3):377–80.
- Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88 (9):1031–5.
- Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. Int J Immunopathol Pharmacol. – 2010 Apr-Jun;23(2): 577–87.

Статья поступила в редакцию 09.09.2015