

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ У ЖЕНЩИН И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

С.Ю. Абашин

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ, Москва

В статье дано определение самого понятия «железодефицитная анемия», рассмотрены этиопатогенез этого заболевания и особенности его течения у женщин, предложены пути профилактики и коррекции.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, женский организм, карбоксимальтозат железа.

IRON DEFICIENCY IN WOMEN AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

S.Yu. Abashin

Dmitry Rogachev Federal State Budget Institution Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The article defines the concept of «iron deficiency anemia», considers etiopathogenesis of the disease and the particularities of its course in women, the ways to improve its prevention and correction are proposed.

Key words: iron deficiency anemia, female body, ferric carboxymaltose.

Здоровье женщины имеет важнейшее значение для общества. Необходимость контролировать состояние здоровья женского организма с момента его зарождения предопределена.

Железо играет принципиальную роль в обеспечении жизнедеятельности человека: в кроветворении, дыхании, окислительно-восстановительных реакциях и иммунологических процессах. Железо входит в состав крови и более чем ста ферментов, содержится в структуре белков и прежде всего — гемоглобина.

Организм человека не способен вырабатывать микроэлементы самостоятельно, он должен их получать. Потребность в микроэлементах абсолютна.

Железо участвует в снабжении тканей организма кислородом, защищает его от вредного воздействия токсичной перекиси водорода, продуцирующейся лейкоцитами. Избыток перекиси водорода нейтрализуется ферментом каталазой, одной из составляющей которой является железо.

По данным ВОЗ, дефицит железа встречается почти у 30% населения планеты, а у детей 5–14 лет его частота превышает 80% [24].

Суточная потребность детского организма в железе в зависимости от возраста состав-

ляет 4–18 мг. Дети до года из пищи способны усваивать до 70% алиментарного железа. К десятилетнему возрасту ребёнок способен усваивать не более 10% алиментарного железа. Взрослые способны усваивать из пищи не более 3% железа.

Единственный источник железа для плода — кровь матери. Дети первых месяцев жизни растут быстро, поэтому запасы железа, полученные во внутриутробном периоде, истощаются. У доношенных детей это происходит к четвертому-пятому месяцу жизни, а у недоношенных детей — к третьему месяцу жизни. Недостаток железа во внутриутробном периоде и у детей первых двух лет жизни может приводить к нарушениям умственного развития, особенностям поведения и гиперактивности, невнимательности, задержке психомоторного развития. Дефицит железа чаще отмечается у часто болеющих детей или рано перешедших на смешанное или искусственное вскармливание.

У подростков дефицит железа приводит к проблемам социализации, снижению интеллектуальных возможностей, плохому росту волос и ногтей.

Причины дефицита железа разнообразны: недостаточное поступление (неадекватное

питание, вегетарианская диета, недоедание); снижение всасывания железа в кишечнике; нарушение регуляции обмена витамина С; избыточное поступление в организм фосфатов, оксалатов, Ca, Zn, витамина Е; поступление в организм железосвязывающих веществ; усиленное расходование железа (в периоды интенсивного роста); потери железа, связанные с травмами, кровопотерями при операциях, обильными менструациями, язвенными болезнями, занятиями спортом; гормональные нарушения (дисфункция щитовидной железы); гастриты с пониженной кислотообразующей функцией, дисбактериоз, глистная инвазия.

Последствия дефицита железа различны: железодефицитная анемия, головные боли и головокружения, слабость, утомляемость, непереносимость холода, снижение памяти и концентрации внимания, неадекватное поведение, учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке, трещины в уголках рта, покраснение языка, ломкость ногтей, затрудненное глотание и запоры, частые простуды, гнойнички на коже.

Люди, ведущие активный образ жизни и занимающиеся спортом, замечают дефицит железа быстрее. Курение маскирует железодефицит и затрудняет возможность раннего распознавания субъективных симптомов. Алкоголь вымывает из организма не только железо, но и другие важные микро- и макроэлементы.

Дефицит железа — самый распространенный дефицит микроэлементов, поступающих в организм с пищей, и как самую частую причину анемии [5, 24] ВОЗ определяет состояние с уровнем гемоглобина <130 г/л у мужчин, <120 г/л у небеременных женщин и <110 г/л у беременных женщин [24].

В детородном возрасте анемия отмечается у 40–60% женщин, что является одной из причин развития железодефицитных состояний при беременности. Это повышает значение коррекции железодефицитных состояний у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста.

Адекватное питание, как правило, избавляет юношей от железодефицита. А вот стремление девушек к экспериментам с питанием и менархе становятся пусковым механизмом железодефицита, даже если его удалось избежать до это-

го возрастного периода. При меноррагиях, которые наблюдаются у девочек-подростков, женщин фертильного и постменопаузального периодов, при гиперполименорее, дисфункциональных маточных кровотечениях, миоме матки, эндометриозе, наличии внутриматочных контрацептивов, при гинекологических и хирургических операциях нередко развиваются железодефицитные состояния.

Анемия — гематологический синдром, проявляющийся снижением концентрации гемоглобина (Hb) в единице объема крови, что приводит к снижению снабжения тканей кислородом. Железодефицитная анемия (ЖДА) возникает из-за нехватки железа в организме вследствие нарушения его поступления, утилизации и/или повышенных потерь и сопровождается железодефицитным эритропоезом. Дефицит железа — наиболее частый на нашей планете вариант дефицита питательных веществ.

Дефицит железа в организме может быть обусловлен неадекватным поступлением, нарушенным всасыванием, повышенными потребностями, чрезмерными потерями.

1. Неадекватное поступление железа может привести к развитию железодефицитной анемии в периоды повышенных потребностей организма в железе (новорожденные, подростки, беременные женщины).

2. Существуют нарушения желудочно-кишечного тракта, которые затрудняют всасывание железа. Эти нарушения играют важную роль в развитии дефицита железа, особенно в сочетании с кровопотерями и повышенными потребностями в железе. Известно, что в норме большая часть железа, содержащегося в желчи, подвергается обратному всасыванию [21]. При нарушении этого процесса железо желчи теряется, что способствует истощению запасов и развитию анемии. С другой стороны, пониженная кислотность желудочного сока также может неблагоприятно влиять на всасывание алиментарного железа. У многих пациентов после резекции желудка развивается дефицит железа. Хотя физиологические количества алиментарного железа всасываются у этих пациентов без затруднения, способность к повышенному всасыванию железа в ответ на соответствующие требования организма (например, при истощении резервного железа) у них резко уменьшена. Поскольку

железо ассимилируется главным образом в двенадцатиперстной и тонкой кишке, обход этих мест при гастроэнтероанастомозе или ускоренный транзит содержимого могут нарушать всасывание железа. Различные заболевания верхнего отдела тонкого кишечника (целиакия, тропическая спру) ухудшают всасывание ряда веществ, включая и железо [6].

3. Дети раннего возраста во всех странах, как высокоразвитых, так и с развивающейся экономикой, входят в группу высокого риска по развитию ЖДА [24, 11]. Все дети, в т.ч. и новорожденные, имеют определенный риск для развития дефицита железа. ЖДА — самая частая анемия детского возраста, наблюдается у 30% детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет [1]. Быстрый рост в пубертатном периоде также повышает потребность в железе, что связано с увеличением общей массы эритроцитов и мышечной ткани. И если у юношей при адекватном питании дефицит железа возникает достаточно редко, то у девушек быстрое повышение массы тела в пубертатном возрасте — частая причина для развития ЖДА, поскольку существует дополнительный фактор — менструация. Повышение потребности в железе также отмечается у беременных женщин во всех триместрах беременности.

Хронические повторные кровопотери — самая частая причина ЖДА. Любой патологический процесс, связанный с кровопотерями, может быть причиной железодефицитной анемии. Желудочно-кишечный тракт и мочеполовые органы — самые частые источники кровопотери, чему способствуют такие состояния, как: язвенная болезнь желудка, рак желудка и кишечника, инвазия анкилостомами, геморрой, варикозное расширение вен пищевода.

Как и любая анемия, ЖДА не может быть диагностирована только на основании клинических симптомов. Диагноз железодефицитной анемии требует лабораторного доказательства недостатка железа. Основные лабораторные признаки — пониженный уровень гемоглобина, морфологическая картина эритроцитов, низкие уровни сывороточного железа и ферритина, повышенная железосвязывающая способность сыворотки, низкий уровень насыщения трансферина.

Эритроциты при анемии данного вида гипохромные, со средним корпускулярным объемом

меньше $80 \mu\text{m}^3$ (микроциты). При недостатке железа клетки эритрона синтезируют нормальный гемоглобин, т.е. содержащий 4 атома Fe^{++} , но в меньшем количестве. Поскольку уровень циркулирующего гемоглобина падает, повышается титр эритропоэтина в плазме и развивается эритроидная гиперплазия костного мозга. Нормальное отношение между эритро- и нормобластами сохраняется, и следовательно, пролиферация и созревание клеток совершаются нормально. Так как клетки эритрона не имеют возможности синтезировать нормальный комплект молекул гемоглобина, в нормобластах уменьшается гемоглобинизация цитоплазмы. Уменьшение концентрации гемоглобина в зрелых эритроцитах морфологически проявляется гипохромией. Поскольку размер клетки определяется периодом времени между митозами, и этот период частично зависит от критической концентрации гемоглобина, число митозов во время созревания может быть повышенным, что приводит к образованию не только гипохромных, но и малых по размеру эритроцитов (микроцитов). При этом уровни гемоглобина и гематокрита непропорционально ниже числа эритроцитов. Содержание ретикулоцитов, как правило, на уровне нормы или ниже. Оно может повышаться в ответ на кровопотерю. Также в морфологической картине красной крови при железодефицитной анемии отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз, и иногда в крови появляются нормобласты.

Наиболее точный диагностический тест для ЖДА — измерение сывороточного ферритина. Пациенты с концентрацией сывороточного ферритина менее 25 мкг/л имеют очень высокую вероятность наличия дефицита железа. Другим лабораторным показателем ЖДА служит увеличение железосвязывающей способности сыворотки (т.е. трансферрина). Количество железа, доступного для связывания с молекулой трансферрина, значительно уменьшено, вызывая уменьшение насыщения трансферрина и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки. Новым подходом к измерению статуса железа на клеточном уровне является определение трансферринового рецептора (ТФ-Р). Повышение уровней ТФ-Р в сыворотке характерно для пациентов с ЖДА, а нормальные уровни отмечаются при анемии хронических

болезней [14]. ЖДА имеет физиологические и патологические причины. Эти причины должны быть всегда установлены, так как в противном случае может быть не замечено серьезное заболевание [10].

Даже если ЖДА протекает с минимальной симптоматикой, требуется адекватное лечение, так как дефицит железа вызывает разнообразные неблагоприятные эффекты: усиливается накопление тяжелых металлов в организме, снижается развитие интеллекта [4].

Оральные препараты железа используются для лечения ЖДА чаще всего. Однако следует помнить, что всасывание железа в организме значительно варьируется в зависимости от типа диеты и других факторов. Реакция костного мозга на железо ограничена 20 мг в день элементарного железа. Повышение уровня гемоглобина при лечении пероральными препаратами железа в норме должно быть на 10 г/л за 2–3 недели, т.е. для полного восстановления запасов железа и нормализации состояния пациента может потребоваться до 4–6 месяцев. По данным некоторых авторов [19], различные побочные эффекты отмечены у 33% пациентов. Самые распространенные — диспептические расстройства: жидкий стул, боли в животе.

С другой стороны, клиницист часто встречается в своей практике с рефрактерностью к оральным препаратам железа. Это может быть связано с несколькими причинами. Появляется все больше данных о состояниях желудочно-кишечного тракта, которые не сопровождаются кровотечениями, но могут приводить к нарушению абсорбции железа и развитию ЖДА [15]. Все большее значение при этом придается целиакии как возможной причине ЖДА, рефрактерной к лечению оральными препаратами железа, причем другие заметные симптомы мальабсорбции могут отсутствовать [16].

Кроме того, в некоторых исследованиях *Helicobacter pylori* обозначен как причина ЖДА, рефрактерной к оральной терапии. При этом отмечен положительный эффект при параллельном лечении *Helicobacter pylori* и использовании парентеральных препаратов железа [20].

Другое состояние, при котором может отмечаться рефрактерность к оральным препаратам железа, — аутоиммунный атрофический гастрит или атрофический гастрит. Было показано, что

при этом состоянии у 20% пациентов наблюдается рефрактерность к оральной терапии препаратами железа. У этих пациентов отмечается необратимое повреждение слизистой желудка. Такие пациенты, с пониженной кислотностью желудочного сока и недостаточной секрецией аскорбата в желудке, не способны растворять пищевое или фармакологическое железо, что необходимо для последующей абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке [17].

В клинической практике нередко встречаются ситуации, требующие более быстрого и эффективного восполнения запасов железа, чем при применении оральных препаратов. Именно поэтому сохраняется необходимость в современных комплексах железа для внутривенного введения. Кроме того, внутривенное введение железа считается предпочтительным при лечении препаратами эритропоэтина у больных с хронической почечной недостаточностью, воспалительными заболеваниями кишечника, злокачественными опухолями.

Препараты для внутривенного и внутримышечного введения применяются с середины прошлого столетия. Первый опыт внутривенного введения железа был неудачным. Отмечалась высокая токсичность незащищенного неорганического железа (Fe^{+++}). С 1990-х годов применяются препараты железа для внутримышечного введения. Резорбция железа из внутримышечных ферропрепаратов происходит в ретикулогистиоцитарной системе, где оно связывается с трансферрином и в дальнейшем используется для потребностей организма. Однако впоследствии выяснилось, что часто железо не связывается с трансферрином, а накапливается в виде гемосидерина в ретикулогистиоцитарной системе и в этом случае очень медленно реализуется организмом [1]. С другой стороны, при внутримышечном введении препаратов железа отмечены выраженные побочные эффекты, такие, как: боль в месте инъекции, привкус железа во рту, снижение аппетита, тошнота, лихорадка, крапивница, арталгии, приступы удушья, расстройства кровообращения, постинъекционные осложнения. По мнению некоторых авторов, от внутримышечного введения препаратов железа стоит воздержаться [7].

В РФ для внутривенного введения применяются карбоксимальтозат железа (Феринжент),

сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Феррлецит), декстран железа (КосмоФер), олигомальтозат железа (Монофер).

На внутривенное железо могут быть реакции двух типов. Во-первых, анафилактическая реакция, опосредованная Ig E. Такая реакция наблюдается исключительно на декстран железа и обусловлена образованными антителами на декстран. Во-вторых — анафилактоидная реакция в виде таких симптомов, как: одышка, свистящее дыхание, артралгия, миалгия, боли в животе и в спине, тошнота, рвота, гипотензия. Второй тип реакций, вероятнее всего, обусловлен проходящей перегрузкой молекулы трансферрина, приводящей к появлению небольших количеств свободно циркулирующего железа. Реакция, возможно, опосредована гистамином, но неясно, триггируется ли она иммунной реакцией. В противоположность анафилаксии, вызываемой декстраном железа, реакции «свободного железа» изменяемы, т.к. связаны с дозой, и поэтому для пациента их можно уменьшить [2].

Безопасность препаратов железа для внутривенного введения значительно возросла за последние годы. В противоположность декстрану железа, при внутривенном использовании которого частота серьезных анафилактических реакций составляет от 0,6 до 1,8%, частота побочных эффектов при использовании сахарата железа и глюконата железа составляет от 0,03 до 0,04%, а карбоксимальтозата железа — 0,01%, и не отмечено ни одного смертельного исхода. Все внутривенные препараты железа — коллоиды, состоящие из сфероидальных железо-углеводных наночастиц. Каждая частица состоит из ядра (гидроокись железа Fe [III]) и углеводной оболочки, которая стабилизирует ядро. Хелаторное соединение гидроокиси железа с углеводной оболочкой придает частицам структуру, напоминающую ферритин и защищающую организм от токсичности несвязанного неорганического иона железа.

Химия ядра идентична во всех препаратах, но они имеют различный размер ядра, оболочки и разный общий размер частиц. Разница в размере ядра и химии углеводов определяет фармакологические и биологические различия между препаратами, в том числе разный клиренс после инъекции, освобождение железа *in vitro*, первые признаки биологической актив-

ности, максимально переносимую дозу и скорость инфузии. Комплексы с низкой молекулярной массой менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 часа после приема препарата и не используется для эритропоэза. Так, например, железо III-гидроксид олигомальтозат имеет молекулярную массу 1000 Да. Период полувыведения у этого препарата — 5 часов для железа в системном кровотоке и 20 часов суммарно для связанного свободного железа.

Карбоксимальтозат железа III имеет молекулярную массу 150 000 Да. Период полувыведения у этого препарата 7–12 часов, при этом выведения железа почками не наблюдалось. Применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1000 мг (15 мг/кг) железа внутривенно в течение 15 минут. Продолжительное воздействие высоких концентраций железа, не связанного с трансферрином (состояние, которое наблюдается у нелеченых пациентов с патологическими состояниями, сопровождающимися перенасыщением организма железом), может запускать оксидативный стресс в печени, сердце и поджелудочной железе [9]. Следовательно, соединения железа, выделяющие большое количество ионов железа в кровоток, могут усиливать оксидативный стресс [3]. Однако воздействие карбоксимальтозата железа сопровождается сравнительно низким риском развития оксидативного стресса. Это отражает тот факт, что железо депонируется, преимущественно, в ретикулоэндотелиальной системе [13].

Железо, введенное с карбоксимальтозатом железа, быстро выводилось из плазмы. Позитронно-эмиссионная томография показала, что основная часть внутривенно введенной дозы железа, меченного радиоактивным изотопом, попадала в костный мозг, кроме того, наблюдался захват железа клетками печени и селезенки.

При внутривенном введении карбоксимальтозата железа женщинам с послеродовой железодефицитной анемией средняя концентрация железа в грудном молоке повышалась с 0,500 мг железа/кг грудного молока на исходном уровне до максимальных значений 1,447 мг/кг через 24 часа после введения дозы препарата. Ни у матери, ни у младенцев не обнаруживалось

признаков нежелательных явлений, связанных с введением карбоксимальтозата железа матерям, кормящим грудью [8].

Не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений у беременных женщин с анемией, получавших карбоксимальтозат железа. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 20% женщин и включали легкое чувство жжения в области инъекции (8%), головную боль (6%), зуд (3%), гипотензию (1,5%) и тошноту или рвоту (1,5%). Введение железа карбоксимальтозата не влияло на частоту сердечных сокращений плода [12].

Сравнение эффективности карбоксимальтозата железа для внутривенного введения с эффективностью сульфата железа для перорального приема у женщин с послеродовой железодефицитной анемией проводилось в рандомизированных, открытых, многоцентровых исследованиях. Большинство пациенток получало одну или две дозы карбоксимальтозата железа. У женщин с послеродовой железодефицитной анемией в промежутке времени от 7 до 10 дней после родов концентрация гемоглобина составила ≤ 100 г/л или ≤ 105 г/л. У женщин с послеродовой железодефицитной анемией карбоксимальтозат железа был равноэффективен сульфату для перорального приема [8, 22, 23]. Карбоксимальтозат железа продемонстрировал сопоставимую с пероральным сульфатом железа эффективность в отношении увеличения концентрации гемоглобина к 12-й неделе наблюдения по сравнению с исходным уровнем и со статистически значимым увеличением концентрации гемоглобина к 6-й неделе по сравнению с исходным уровнем [8, 18]. Уже к 6-й неделе у женщин, получавших карбоксимальтозат железа, наблюдалось статистически значимо ($p < 0,001$) большее повышение относительно исходных значений, концентрации ферритина в сыворотке и насыщения трансферрина, чем у женщин, получавших сульфат железа [18, 22].

Число пациенток, получавших карбоксимальтозат железа, у которых была достигнута концентрация гемоглобина > 120 г/л, было статистически значимо больше, чем число пациенток, получавших сульфат железа [18, 22].

Сравнение эффективности карбоксимальтозата железа для внутривенного введения с эф-

фективностью перорального сульфата железа у женщин с железодефицитной анемией, связанной гиперменореей, проводилось в рандомизированных, открытых, многоцентровых исследованиях [23]. Большинство пациенток получали одну или две дозы карбоксимальтозата железа.

У пациенток с гиперполименореей концентрация гемоглобина составила ≤ 110 г/л, концентрация ферритина в сыворотке ≤ 100 нг/мл и насыщение трансферрина сыворотки железом $\leq 25\%$ [23].

В терапии железодефицитной анемии, связанной с гиперполименореей, карбоксимальтозат железа был более эффективен, чем пероральный сульфат железа [23]. К 6-й неделе число пациенток, получавших карбоксимальтозат железа, у которых наблюдалось повышение концентрации гемоглобина на ≥ 20 или ≥ 30 г/л или достижение концентрации гемоглобина > 120 г/л, было статистически значимо больше, чем число пациенток, получавших сульфат железа, у которых наблюдались такие же изменения. По сравнению с пациентками, получавшими сульфат железа, у пациенток, получавших карбоксимальтозат железа, наблюдалось статистически значимо ($p < 0,001$) большее увеличение концентрации гемоглобина и ферритина сыворотки к шестой неделе. У пациенток, принимавших сульфат железа, наблюдалось лишь незначительное повышение концентрации ферритина в сыворотке. Этот факт указывает на то, что запасы железа не пополнялись [23].

Число пациенток с положительным терапевтическим эффектом в отношении ферритина (концентрация ферритина в сыворотке 50–800 нг/мл) среди получавших карбоксимальтозат железа к 12-й неделе было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем среди пациенток, получавших сульфат железа (77,7 в сравнении с 32,6%). Число пациенток с положительным лечебным эффектом в отношении насыщения трансферрина (насыщение трансферрина 20–50%) среди получавших карбоксимальтозат железа к 12-й неделе было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем среди пациенток, получавших сульфат железа (77,7 в сравнении с 66,3%) [8].

Карбоксимальтозат железа обладает существенными преимуществами при применении их в акушерско-гинекологической практике,

когда скрытый или манифестный железодефицит не всегда диагностируется, так как его проявления часто не становятся причиной обращения к врачу. К пациенткам с этим состоянием относятся, главным образом, подростки и молодые женщины, у которых железодефицит не является результатом какого-либо заболевания. Эти женщины понимают важность питания, однако не могут гарантировать, что принимают достаточное количество алиментарного железа. Железодефицитная анемия неизбежна при хронической кровопотере, например, при гипер-

менорее. Последствия железодефицита, такие, как: утомляемость, нарушения концентрации внимания и обучаемости, когнитивные нарушения — учитывая период жизни, когда это имеет особое значение для обучения и достижения целей, имеют колоссальное значение. Карбоксимальтозат железа в виде внутривенных инфузий легко использовать в гинекологической практике, он эффективен и хорошо переносится, дает возможность нормализации уровня железа при использовании одной или двух инфузий в течение короткого периода времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 2009: 48.
2. Павлов А.Д., Моршакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. М. 2011.
3. Agarwal R. Iron, oxidative stress, and clinical outcomes. *Pediatr Nefrol.*2008; 23(8):1195–9.
4. Algarin C., Peirano P., Garrido M., Iron deficiency anemia in infancy: long- lasting effects on auditory and visual systems functioning. *Pediatr Res*, 2003; 53; 217–223.
5. Arora NP, Chali JK. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Rev.*2013; 18(4):485–501.
6. Annibale B., Capurso G., Christolini A et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am. J. Med.*, 2001; 111: 439–445.
7. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. et al. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet*, 2007, 369, 1502–1504.
8. Breymann C., et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;101(1):67–73.
9. Brissot P., et al. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820(3):403–10.
10. Cook J.D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Best Pract Res Clin Haematol.*, 2005; 18: 319–32.
11. Domeloff M. Iron requirement of term breast-fed infants. A study in Sweden in Honduras. *Umea University Medical Dissertations*, 2001; 759: 55.
12. Froessler B., et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:115.
13. Funk F., et al. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60(6a): 345–53.
14. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J.Am.Soc.Nephrol*, 2007, 18, 394–400.
15. Hershko C., Hoffbrand A., Keret D. Et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*, 2005; 90 (5): 585–595.
16. Hershko C. Prevalence and causes of iron deficiency anemia. *ESH*, 2006; 408–435.
17. Hershko C., Ronson A., Souroujon M. at al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*, 2006; 107:1673–1679.
18. Seid M.H., et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.*2008; 199(4):435.e1–7.
19. Springer Ch., Andrews N.C. Prevalence of Iron Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999. — Vol. 341; 1986–1995.
20. Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J.Med.*, 2002; 347: 1175–1186.
21. Tomas G. Molecular control of Iron Transport. *J Am Soc Nephrol.*, 2007, 18: 394–400.
22. Van Wyck D.B., et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.*2007; 110(2 Pt 1): 267:78.
23. Van Wyck D.B., et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Transfusion (Paris).*2009; 49(12):2719–28.
24. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. WHO; Geneva, 2001. WHO/NHD/01.3. Accessed 6 Nov 2014.