

## **Сравнительный анализ эффективности и действия препаратов для терапии больных железодефицитной анемией**

### **Abstract**

One third of the Earth population suffers from anemia. The majority of those patients have iron deficiency anemia (80%). Among most susceptible groups of population are women of reproductive age, pregnant women, children and elderly. Intake of iron-containing formulations to compensate iron deficiency provides the most effective way of treatment. Intravenous iron formulations are considered to be the fastest way to mitigate iron deficiency; however, this type of drugs has multiple side effects and, therefore, is recommended only for urgent cases. Oral form of iron supplements appears to be the least harmful and natural way of iron consumption. This article compares the efficacy and safety profiles of a variety of commercially available iron supplements.

### **Анемия - её эпидемиология и последствия**

Анемия является одной из самых распространенных в мире проблем со здоровьем. Согласно статистике ВОЗ более 2 миллиардов человек страдают анемией, причём в большинстве случаев причиной анемии является дефицит железа [1, 2, 4]. Железодефицитная анемия (ЖДА) классифицируется как гематологический синдром, проявляющийся в нарушении синтеза гемоглобина ввиду недостатка железа в организме.

Распространенность анемии в различных странах мира зависит от ряда причин, начиная от социально-экономических условий проживания населения и заканчивая традиционной диетой. Наибольшему риску подвергаются такие страны как Афганистан, Индия, Пакистан, а также большинство стран Центральной Африки. Типичными факторами риска являются низкий социальный статус населения и традиционные диеты, не включающие в рацион продукты с высоким содержанием железа (мясо, рыба, бобовые). На Рисунке 1 показано географическое распределение (в процентах) женщин, страдающих от ЖДА согласно исследованиям проведённых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)..

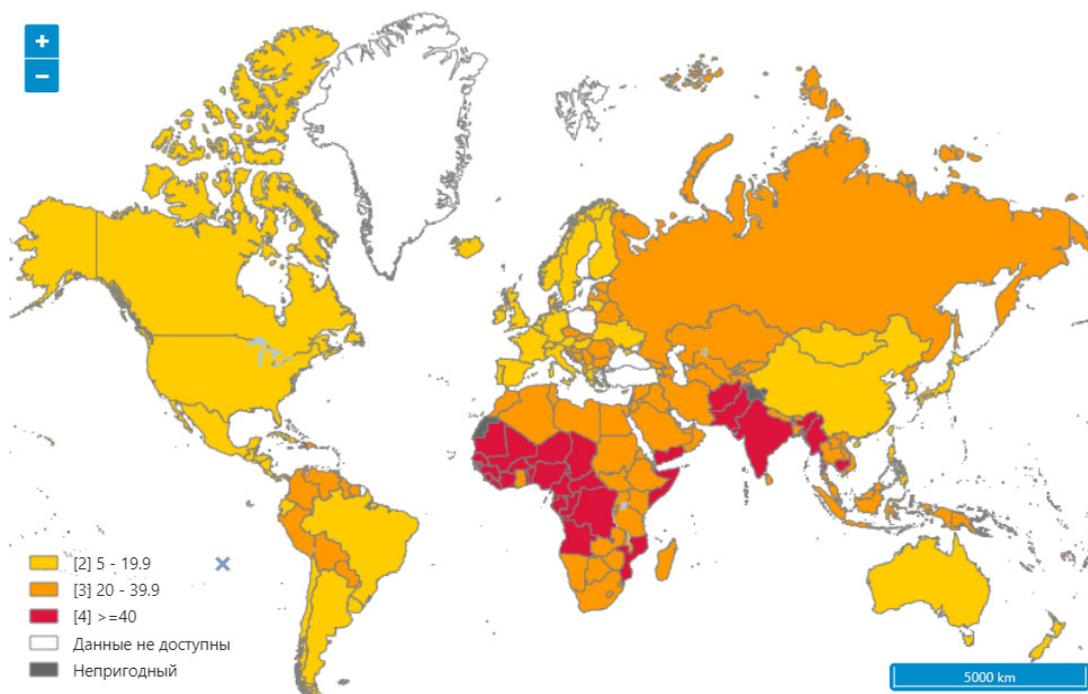


Рисунок 1: Распространенность анемии (%) среди женщин репродуктивного возраста согласно последним данным ВОЗ [26].

Железо является одним из важнейших микроэлементов, влияющих на множество функций организма, а в частности на процессы тканевого дыхания, метаболических процессов в организме и участие в транспорте и депонировании кислорода с помощью гемоглобина и миоглобина. У взрослых железодефицитная анемия характерна проявлением клинических симптомов, разделенных на две категории: анемический синдром и сидеропенический синдром. Анемический синдром включает симптомы обусловленные падением уровня гемоглобина и уменьшением количества эритроцитов. К ним относят мышечную слабость, одышку, головные боли, головокружения и обмороки. Сидеропенический синдром проявляется из-за дефицита железа в тканях организма и характеризуется такими симптомами как сухость кожных покровов, выпадение волос, глоссит, ангулярный стоматит, извращение аппетита или обоняния [2]. Железодефицитные беременные женщины могут рожать недоношенных детей с высоким показателем смертности в перинатальный и неонатальный период [15]. У детей дошкольного возраста анемия также влияет на эффективность обучения, рост и развитие. Одним из наиболее серьезных последствий детской железодефицитной анемии может стать существенное понижение коэффициента интеллекта (IQ) [16]. В связи с проблемой усвояемости железа, пациенты с ЖДА часто имеют сопутствующие болезни желудочно-кишечного тракта, включая гастрит и энтерит [3, 8, 9, 10]. С другой стороны, такие болезни как рак, почечная недостаточность, глютеновая энтеропатия (целиакия) и COVID-19 часто сопровождаются развитием вторичного железодефицитного анемического синдрома [2, 6, 8].

Одной из самых типичных причин ЖДА у женщин является хроническая кровопотеря вследствие менструального цикла - поэтому дефицит железа встречается у женщин значительно чаще, чем у мужчин. Сопутствующие гинекологические болезни у женщин (миома матки, аденомиоз, маточные кровотечения) также влияют на длительность менструального цикла и интенсивность кровопотерь. Средний объем менструальных жидкостей составляет

около 50-100 мл за менструальный цикл. При обильных кровопотерях (более 150 мг) во время цикла женщины могут терять до 250 мг железа ежемесячно, при нормальном менструальном цикле женщины теряют 40-80 мг железа ежемесячно.[12, 14].

Так как основная часть железа входит в состав гемоглобина и миоглобина (70%), то степень тяжести железодефицитной анемии зависит от концентрации гемоглобина в крови. Легкая степень проявляется при 90-109 г/л гемоглобина, средняя степень - при 70-89 г/л, тяжелая степень – при концентрации менее чем 70 г/л [3]. Анемия также характеризуется снижением количества сывороточного железа, гематокрита (процентное содержание красных кровяных клеток в крови), уровня ферритина (белковый комплекс, в виде которого железо хранится в организме), а также микроцитозом (снижение размера эритроцита) [5, 1] (Таблица 1). Развитию биохимических и клинических проявлений ЖДА обычно предшествует снижение резервных запасов железа в трансферрине - белке, являющемся основным носителем железа в плазме крови. Насыщенность трансферрина железом определяется поступлением железа из трёх главных источников: кишечника, макрофагов (переработанное железо) и печень (резервное железо в форме ферритина) [8,9]. Ферритин отвечает за хранение железа в форме, предотвращающей его окисление, которое токсично для клеток организма. Чаще всего, запасы железа в ферритине истощаются до того как возникает анемический синдром.

Таблица 1: Лабораторные параметры оценки ЖДА в биохимическом анализе крови

Параметр	Значения при норме	Значения при ЖДА
Сывороточное железо, мкг/мл	50 - 180	< 50
Насыщение трансферрином железа, %	20 - 50	< 20
Ферритин, нг/мл	30 - 300	< 15 - 30
Средний объем эритроцита (MCV), мкм	80 - 100	< 80

## Метаболизм железа

### Абсорбция в кишечнике

Железо является одним из биокатализаторов в организме, участвующем в транспорте кислорода и входящем в состав множества белков и ферментов. В природе существует две категории железа: гемовое железо и негемовое железо. Гемовым является железо, содержащееся в пище животного происхождения. Оно также является ключевым компонентом гемоглобина. Негемовое железо это железо в свободной ионной форме (2+,3+), используемое организмом в различных метаболических реакциях [7,8].

Гемовое железо состоит из комплекса гема и двухвалентного железа. Гемы подразделяются на несколько основных типов (А, В, С, О). Наиболее распространенным является Гем В. Основная функция гема это транспорт кислорода и углекислого газа, химический катализ и транспорт электронов. Эффективный транспорт кислорода к тканям организма осуществляется благодаря специфическим остаткам аминокислот, находящимся рядом с молекулой гема. Между кислородом (или углекислым газом) и остатками аминокислот формируется координационная связь, которая изменяет валентность железа в геме с пятивалентной на шестивалентную.

Химическая структура комплекса гема является комплексным соединением порфиринов с железом (II). На Рисунке 2 показана реакция связывания кислорода с железом в комплексе гема.

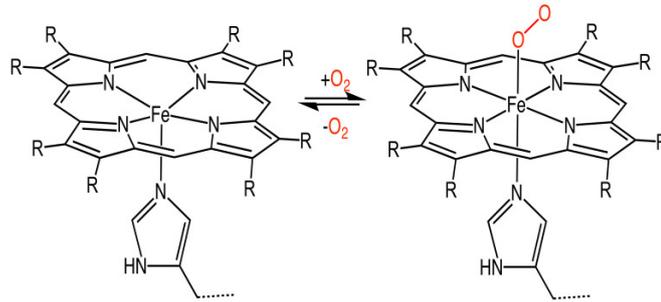


Рисунок 2: Реакция связывания кислорода с гемовым железом, образуя оксигемоглобин.

Всасывание железа происходит в энтероцитах тонкого кишечника. Рисунок 3 показывает различные пути всасывания железа в энтероците.

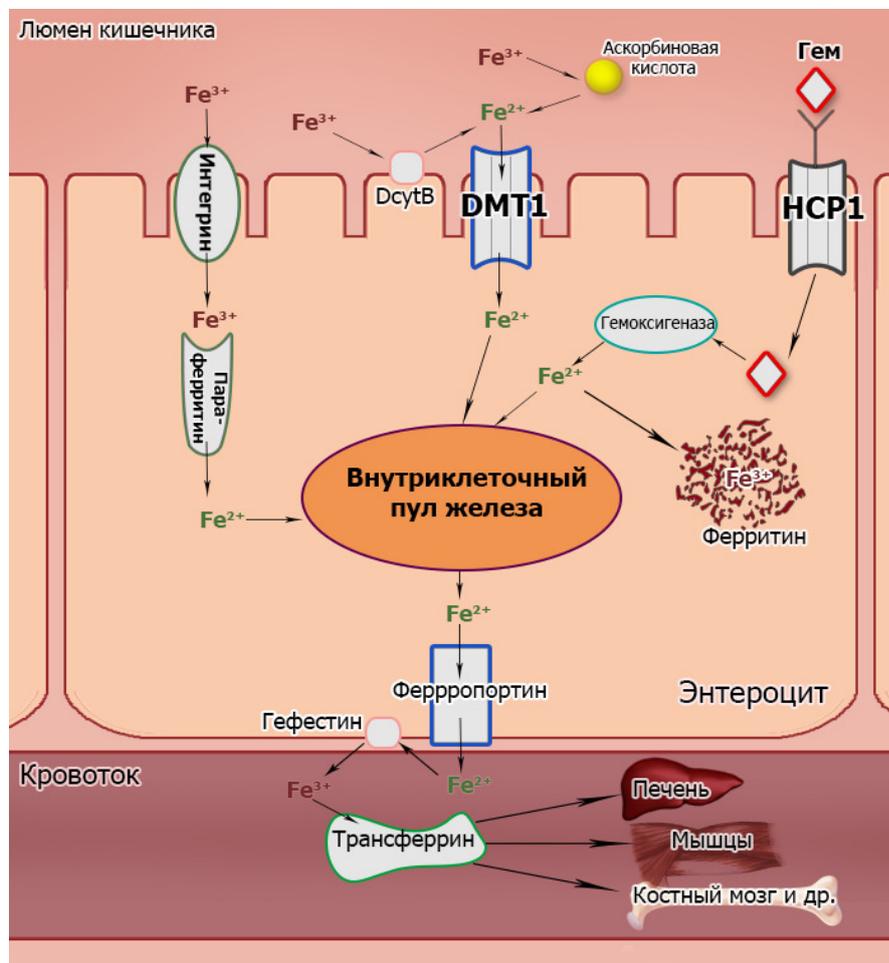


Рисунок 3: Механизм всасывания железа (2+, 3+) с помощью интегрин, DMT1 и HCP1 в энтероците и его дальнейшее распределение с помощью ферропортина и трансферрина.

В зависимости от типа железа и его ионной формы, существует несколько путей попадания железа в энтероцит. Гемовое железо попадает в эритроцит путем эндоцитоза, связываясь со специфическим белком - рецептором HCP1 (heme carrier protein 1). Попадая в цитозоль, железо (II) высвобождается из порфиринового кольца гема при помощи гемооксигеназы и попадает во

внутриклеточный пул железа благодаря параферрину. Негемовое железо всасывается в зависимости от его ионной формы. Железо (III) взаимодействует с интегрином, мембранным белком на энтероците, а затем восстанавливается до железа (II) параферритином. Железо (II), образованное данным путем переносится при помощи мобилферрина во внутриклеточный пул железа для дальнейшего использования. Однако транспорт  $Fe^{3+}$  посредством интегрин вносит очень малый вклад в общий транспорт железа вследствие низкого сродства мембранных интегральных белков к  $Fe^{3+}$ .

Если железо поступает в кишечник уже восстановленное до  $2+$  с помощью аскорбиновой кислоты или ферроредуктазы (DcytB), то оно попадает в энтероцит с помощью белка транспортера DMT-1 (divalent metal ion transporter-1). После всасывания, внутриклеточное железо может либо остаться в энтероците, либо выйти из клетки с помощью ферропортина, где оно окисляется снова до железа (III) и переносится трансферрином [1, 3, 18, 19]. Транспорт железа с помощью DMT-1 является основным механизмом транспорта железа в энтероците и большая часть железа усваивается именно таким путем .

Железо (II) усваивается эффективнее, чем железо (III) и именно получаемое с пищей гемовое железо является двухвалентным. Некоторые вещества, потребляемые с пищей, могут являться ингибиторами всасывания железа. Например, полифенолы содержащиеся в чае, кофе, вине и злаковых, ухудшают всасывание железа в тонкой двенадцатиперстной кишке вследствие изменения pH [24].

### ***Регуляция метаболизма***

Около 75% от усвоенного железа используется гемоглобином, 10-20% железа в форме ферритина запасается в гепатоцитах печени и 5-15% оставшегося железа распределяются на другие нужды организма (белки и ферменты, содержащие железо) [18, 19]. Железо, поглощаемое макрофагами в результате эритрофагоцитоза в селезёнке, перерабатывается в пигмент гемоксидерин. Он состоит из оксида железа, который затем захватывается тканями организма и скапливается в них. Основной функцией гемоксидерина является депонирование железа и перенос кислорода. Большое скопление гемоксидерина в организме свидетельствует о патологических процессах, таких как гемоксидериоз. При гемоксидериозе пигмент накапливается в сосудах и тканях, вследствие чего поражаются кожные покровы и внутренние органы [28].

Процесс регуляции обмена железа в организме все еще недостаточно детально изучен, однако одним из самых известных белков-регуляторов является гепсидин, который синтезируется в гепатоцитах [21]. Уровень гепсидина контролируется концентрацией железа в организме, эритропоэтическим драйвом и наличием воспаления. В энтероцитах и макрофагах, гепсидин взаимодействует с ферропортином. Результатом взаимодействия является блокировка активных сайтов ферропортина, сопровождающаяся изменением его конформации и подавлением экспорта железа. В энтероцитах гепсидин снижает активность ферропортина и большая часть железа запасается в ферритине. В макрофагах гепсидин также блокирует выход железа из клетки вследствие деградации ферропортина [21, 23]. Присутствие инфекции и развитие воспалительного процесса могут стимулировать синтез гепсидина и, таким образом блокировать выход накопленного железа, что может привести к гипоферримии. С другой стороны, дефицит гепсидина в крови является также следствием железodefицитной анемии [21, 22].

Дальнейшие исследования процесса регуляции железа показали, что в него вовлечены и другие специфические белки. Анемия или обильная кровопотеря стимулируют синтез эритропоэтина, который, в свою очередь, активирует синтез новых эритроцитов. В результате, повышение потребности в железе способствует истощению резервных запасов организма [22, 23].

Анализ мРНК костной ткани мышей привело к открытию гена эритроферрона (ERFE) (прежде известного как мионектин). Дальнейшие исследования на генетически модифицированных мышах показали, что ERFE является посредником реакции на эритропоэтический стресс, сопровождающейся подавлением гепсидина для мобилизации резервных запасов железа и улучшения всасывания железа через пищу для удовлетворения повышенной потребности в железе. Механизм воздействия ERFE на контроль гепсидина все еще является слабо изученным. Известно, что регулирование экспрессии гепсидина осуществляется с помощью железозависимой секреции костных морфогенетических белков (BMPs) и циркулирующей концентрацией голотрансферрина [22, 23].

Помимо гепсидина, за поглощение и хранение железа в клетке на посттранскрипционном уровне отвечает система IRE/IRP (iron-responsive element/ iron-responsive element-binding proteins). В этой системе центральным механизмом является связывание цитоплазмических белков IRP1 и IRP2 со специфическими последовательностями в мРНК и посттранскрипционной модификации экспрессии трансферрина и ферритина, участвующих в метаболизме железа [21, 23]. Результатом этого взаимодействия является повышенная устойчивость к разрушению РНКазам. Уровень активности IRP определяется изменениями концентрации железа в клетке. Ключевыми точками регуляции железа является регуляция белков-рецепторов трансферрина и синтез ферритина. В случае низкой концентрации железа IRP активен и присоединяется к IRE, предотвращая разрушение мРНК для рецепторов трансферрина и способствуя дальнейшему образованию белков-рецепторов. В случае высокой концентрации железа IRP неактивен, что позволяет РНКазам беспрепятственно разрушать 3' конец мРНК рецепторов трансферрина и дополнительное железо клеткой в таком случае не всасывается. При низкой концентрации IRP связывается с IRE и блокирует трансляцию мРНК ферритина, блокируя его синтез.

Открытие системы IRE/IRP предоставило основу для понимания регуляции поглощения клеточного железа через TfR1 (трансферрин) и хранения в ферритине. Исследования на животных выявили ключевую роль системы IRE/IRP в регуляции эритропоэза, всасывания железа с пищей, метаболизма железа в печени и гомеостаза железа в организме посредством взаимодействия с гепсидином и ферропортином. Эти результаты могут иметь большое значение для последующего прогресса и новых способов лечения железодефицитных состояний человека [27].

Главным источником получения железа для человека является пища. Однако процент всасывания железа из пищи не превышает 10% из общего количества, потребляемого с ней железа. По этой причине недостаточное употребление продуктов с достаточным содержанием железа в рационе может повлечь развитие ЖДА. Изменение диеты у пациентов с анемией является превентивной мерой, чтобы понизить риски появления анемии.

В случае уже развившейся ЖДА, пероральная терапия препаратами железа показывает более успешные результаты, нежели изменение диеты на тот же период времени [17]. Однако, в слизистой оболочке тонкого кишечника легче усваивается двухвалентное железо ( $Fe^{2+}$ ), что потенциально снижает клиническую эффективность препаратов, содержащих трехвалентное

железо ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Одним из важных компонентов в пероральных препаратах для восполнения дефицита железа является аскорбиновая кислота. Она способствует всасыванию трехвалентного железа в кишечнике путем преобразования иона  $\text{Fe}^{3+}$  в  $\text{Fe}^{2+}$ , а также помогает поддерживать железо в двухвалентной форме [3, 5, 8, 13].

Наиболее распространенной формой препарата является неорганическая соль железа (железа (II) сульфат). К сожалению, ряд клинических исследований в период с 1983 по 2010 г. показал, что данные препараты (при высокой концентрации) обладают наибольшей токсичностью среди препаратов для лечения дефицита железа и имеют ряд побочных эффектов [8]. Среди побочных эффектов преобладали тошнота, рвота, диарея. Это связано с тем, что в больших концентрациях сульфат железа вызывает некроз эпителия кишечника и его последующее слущивание. Также, при гастроэнтеральном исследовании пациентов, принимавших сульфат железа, были обнаружены множественные проблемы с ЖКТ после курса приема. В России препараты сульфата железа были запрещены к использованию для беременных с 2009 года, так как они вызывают кишечно-желудочные расстройства у матерей и аномалии плода [8,10]. В настоящее время существует множество других аналогов данных препаратов, которые имеют меньшее количество побочных эффектов. В данной статье представлен анализ различных препаратов для лечения ЖДА, включая сравнение их эффективности и побочных эффектов.

### **Препараты для лечения ЖДА**

Существуют две наиболее эффективных формы препаратов для восполнения дефицита железа в организме – пероральная и внутривенная. Каждая из них имеет ряд преимуществ и недостатков. Например, пероральные препараты считаются наиболее безопасными и «натуральными» для организма, однако восстановление метаболизма железа является длительным процессом, который может занять недели или месяцы. Внутривенные препараты действуют в течение получаса и быстро восполняют дефицит железа в экстренных случаях, но они могут вызывать серьезные побочные эффекты, вплоть до острого отравления железом и комы [2].

К числу современных пероральных препаратов для устранения дефицита железа относятся Феррум Лек, Тотема, Ферлатум, Сорбифер дурулес, Фенюльс, Актиферрин, Мальтофер и Юнифер.

### **Эффективность всасывания**

Так как в норме в кишечнике всасывается около 10% от употребляемого в пищу железа, то дозы пероральных препаратов должны быть рассчитаны соответственно. У взрослого человека в сутки всасывается в среднем до 0,5 мг железа на килограмм. Следовательно, суточная доза при железодефицитных состояниях должна составлять около 2 мг/кг, это составляет примерно 100-200 мг железа в сутки. Некоторые препараты обладают более высокой эффективностью всасывания, и их доза может быть меньше. К ним относятся Тотема, Ферлатум и Юнифер [8].

Для сравнения эффективности были использованы следующие параметры: активное вещество, среднее продолжительность курса приема, концентрация железа в препарате, побочные эффекты (Таблица 2).

Таблица 2: Сравнение эффективности представленных препаратов от ЖДА по длительности курса, концентрации железа и проявляемым побочным эффектам.

Название препарата	Активное вещество с железом	Длительность курса приема	Концентрация железа (в мг)	Побочные эффекты
<b>Феррум Лек</b>	железа (III) гидроксид полимальтозат	3-5 месяцев	100	Редко – боль в животе, тошнота, запор, рвота, аллергические реакции
<b>Тотема</b>	железа глюконат дигидрат	2-6 месяцев	50	Изжога, тошнота, рвота, диарея, запор, потемнение эмали зубов, аллергические реакции
<b>Ферлатум</b>	железа протеин сукцинилат	1-3 месяца	40	Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор
<b>Сорбифер дурулес</b>	сульфат железа (II)	3-4 месяца	100	Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор; редко - язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, аллергические реакции
<b>Фенюльс</b>	сульфат железа (II)	1-2 месяца	150	аллергические реакции, рвота, запоры или диарея, боль в животе, головокружение
<b>Актиферрин (сироп)</b>	сульфат железа (II)	2-3 месяцев	171	потеря аппетита, горький привкус во рту, метеоризм, запоры, диарея; редко - боль в животе, тошнота, рвота, аллергические реакции
<b>Мальтофер</b>	железа (III) гидроксид полимальтозат	3-5 месяцев	100	ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея
<b>Юнифер</b>	сульфат железа (II)	1-2 месяца	10	Нет побочных эффектов из-за низкой концентрации железа

## Результаты анализа и статистика популярности препаратов железа

Эффективность, безопасность и быстро действенность препарата всегда была ключевой характеристикой хорошего лечебного препарата. Оценка эффективности препаратов против ЖДА показала, что в зависимости от активного вещества в препарате, всасывание железа может быть эффективно и при низкой концентрации элементарного железа в препарате. Препаратами с наименьшей концентрацией железа являются Юнифер, Ферлатум и Тотема.

Прием препарата Тотема часто рекомендуется лечащими врачами пациентам с дефицитом железа, однако срок приема Тотемы является одним из самых продолжительных среди списка сравниваемых препаратов [20]. Среднее количество времени, затраченное на курс лечения пациентов с ЖДА, является наименьшим для препаратов Ферлатум, Фенюльс и Юнифер. Высокая концентрация железа в организме приводит к множеству схожих эффектов для большинства препаратов: боли в эпигастрии, тошнота, диарея или запор, проблемы с пищеводом и аллергические реакции.

Авторами статьи было проведено пилотное исследование популярности различных препаратов железа в г.Москве. Исследование проводилось в течении 2021 года среди 25 врачей общей практики в городе Москве . путем заполнения специальных опросных листов, содержащих ряд вопросов о частоте обращений взрослых ЖДА пациентов с жалобами (при установленном диагнозе) и пациентов демонстрирующих симптомы ЖДА в последующим подтверждением анализом крови. Из опроса исключались беременные, а также пациенты имеющие в анамнезе онкологические заболевания или хроническую почечную недостаточность (в силу того, что в их случае вероятно анемия хронических заболеваний, требующая ведение пациента у врача-специалиста по данным нозологическим группам).

Исследование проводилось путем прямых опросов врачей-специалистов по частоте назначаемых препаратов для пациентов, страдающих ЖДА и общего соответствия лечения заявленным производителями свойств назначенных препаратов.

Всего было опрошено 25 врачей. Число пациентов из расчета на одного врача составило 200 человек 200 человек +/- 10 в год. Всего пациентов 5000 человек.

Женщин было: 4200 человек (84% от общего числа пациентов)

Мужчин было: 800 человек (16% от общего числа пациентов)

Возраст женщин составил: 47 +/- 5 лет.

Возраст мужчин составил: 62 +/- 5 лет

В выборку вошли только те препараты железа которые были назначены врачами более чем в 500 случаях или 10% от общего числа пациентов.

Наблюдения за скоростью восстановления гемоглобина и побочными эффектами при приеме препаратов в целом соответствовали данным , заявленными производителями. Исследование не имело цели детального анализа приема каждого препарата и наблюдений за амбулаторными пациентами.

По наименованию назначаемых препаратов и частоте назначений: таб.№3

Опросники включали наиболее часто встречающиеся побочные эффекты от приема пероральных препаратов железа, эффективность действия препаратов (скорость восстановления уровня гемоглобина до нормальных значений) и длительность курсов пероральных препаратов, предлагаемых к приему пациентам (суммировано в Таблице 3).

Таблица 3: Сводная таблица частоты рекомендаций препаратов железа по опросу врачей общей практики в городе Москва.

Название препарата	Частота рекомендации препарата
Фенюльс	10%
Сорбифер Дурулес	20%
Тотема	12%
Мальтофер (капли)	16%
Ферлатум	12%
Юнифер	34%

Всего, в среднем, число пациентов с ЖДА (предварительно в анамнезе или диагностированной врачом) составляло 200 человек +/- год из расчета на одного специалиста.

Женщин было - 84%. Средний возраст 47 +/- 5 лет.

Мужчин было - 16%. Средний возраст 62 +/- 5 лет.

Отметим рост популярности препарата Юнифер при назначении врачами общей практики частных клиник города Москвы. По рандомизированным опросам пациентов препарат показывает хорошую эффективность при отсутствии характерных побочных эффектов, часто наблюдаемых при приеме перорального железа.

## Литература

1. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):a011866. Published 2013 Jul 1. doi:10.1101/cshperspect.a011866
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):644-655. (In Russ.)
3. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Biomed*. 2017;88(1):112-118. Published 2017 Apr 28. doi:10.23750/abm.v88i1.6049
4. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):31-8. doi: 10.1002/ajh.24201. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26408108.
5. Petry N, Olofin I, Hurrell RF, et al. The Proportion of Anemia Associated with Iron Deficiency in Low, Medium, and High Human Development Index Countries: A Systematic Analysis of National Surveys. *Nutrients*. 2016;8(11):693. Published 2016 Nov 2. doi:10.3390/nu8110693
6. Talarico V, Giacotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1695. Published 2021 May 17. doi:10.3390/nu13051695
7. Naigamwalla DZ, Webb JA, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J*. 2012;53(3):250-256.
8. Громова О.А., Рахтеенко А.В., Громова М.А. Железодефицитная анемия. В кн.: Справочник поликлинического врача. М.: Бионика-Медиа; 2016: 213-34.
9. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М.: Ньюдиамед; 1998: 37.
10. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. М.; 1999: 58.
11. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 14;16(22):2720-5. doi: 10.3748/wjg.v16.i22.2720. PMID: 20533591; PMCID: PMC2883127.
12. Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Коноводова Е.Н., Барабанова О.Э., Коробицын Л.П. Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии. *Проблемы репродукции*, 2003: 59–64.
13. Haskins D, Stevens AR Jr, Finch S, Finch CA. Iron metabolism; iron stores in man as measured by phlebotomy. *J Clin Invest*. 1952;31(6):543-547. doi:10.1172/JCI102639
14. Лебедев В.А., Пашков В.М. Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных. *Трудный пациент*, 2013: 11: 3-7.
15. Sosa-Moreno A, Reinoso-González S, Mendez MA. Anemia in women of reproductive age in Ecuador: Data from a national survey. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239585. Published 2020 Sep 24. doi:10.1371/journal.pone.0239585
16. Agaoglu, Leyla et al. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. *Arzneimittel-Forschung* vol. 57,6A (2007): 426-30. doi:10.1055/s-0031-1296691

17. Silva Neto, Luiz Gonzaga Ribeiro et al. Effects of iron supplementation versus dietary iron on the nutritional iron status: Systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in food science and nutrition* vol. 59,16 (2019): 2553-2561. doi:10.1080/10408398.2018.1459469
18. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol.* 2008;14(26):4101-4110. doi:10.3748/wjg.14.4101
19. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(4):G397-G409. doi:10.1152/ajpgi.00348.2013
20. Фролов М.Ю., Рогов В.А. Анализ применения средств для лечения анемии у беременных в условиях женской консультации: фармакоэпидемиология, фармакоэкономика и комплаентность терапии. *Эффективная фармакотерапия* 13, 2017:6-12.
21. Nishito, Yukina, and Taiho Kambe. "Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview." *Journal of nutritional science and vitaminology* vol. 64,1 (2018): 1-7. doi:10.3177/jnsv.64.1
22. Camaschella, Clara, and Alessia Pagani. "Advances in understanding iron metabolism and its crosstalk with erythropoiesis." *British journal of haematology* vol. 182,4 (2018): 481-494. doi:10.1111/bjh.15403
23. Ganz, Tomas. "Erythropoietic regulators of iron metabolism." *Free radical biology & medicine* vol. 133 (2019): 69-74. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003
24. Camaschella, Clara et al. "Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era." *Haematologica* vol. 105,2 260-272. 31 Jan. 2020, doi:10.3324/haematol.2019.232124
25. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Воронина Е.В., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г., Лабжания Н.Б. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(3):161-163. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-161-163>
26. <https://extranet.who.int/nhdtargets/ru/AnaemiaMap>
27. Wilkinson N, Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. *Front Pharmacol.* 2014;5:176, doi:10.3389/fphar.2014.00176
28. Richter, Goetz (1 August 1957). "A Study of Hemosiderosis with Aid of Electron Microscopy". *The Journal of Experimental Medicine.* 106 (2): 203–218