**Парентеральная терапия препаратами железа при лечении железодефицитной анемии во время беременности: рандомизированное контролируемое исследование**

Набия Тарик1, Раксана Аюб5, Васим Улла Хан2, Саммера Иджаз3 и Али Явар Алам4

**Аннотация**

**Цель:** Сравнить профили эффективности и безопасности единоразовой инфузии общей дозы низкомолекулярного декстрана железа и внутривенного введения дробных доз сахарозы железа при лечении железодефицитной анемии во время беременности.

**Дизайн исследования:** Рандомизированное контролируемое исследование.

**Место и продолжительность проведения исследования:** Международный госпиталь Шифа, г. Исламабад, Пакистан; в течение двух лет с января 2008 г. по декабрь 2009 г.

**Методика исследования:** Беременных женщин со сроком гестации свыше 12 недель и подтвержденным диагнозом железодефицитной анемии (ЖДА) разделили на две группы. В группе A пациентками внутривенно вводили сахарозу железа дробными дозами, в то время как в группе B единоразово вводили общую суточную дозу низкомолекулярного (LMW: Low Molecular Weight) декстрана железа. В обеих группах оценивали постинфузионный уровень гемоглобина (Hb: Hemoglobin) через 4 недели и в момент родов. Проводили статистический анализ с использованием t-критерия для парных выборок, оценка данных по обеим группам не выявила статистически значимого различия (с точки зрения повышения постинфузионного уровня гемоглобина относительно доинфузионного).

**Результаты:** В группе A (группа лечения сахарозой железа) средний уровень Hb до инфузии составлял 9,09 ± 0,83 г/дл. Среднее увеличение уровня гемоглобина (Hb) составило 10,75 ± 1,097 г/дл спустя 4 недели после инфузии и 11,06 ± 0,866 г/дл на момент родов (p < 0,001). В группе B (группа лечения декстраном железа) уровень гемоглобина до инфузии составлял 8,735 ± 0,953 г/дл, а среднее увеличение уровня гемоглобина составило 10,613 ± 1,22 г/дл через 4 недели и 10,859 ± 1,11 г/дл на момент родов (p < 0,001).

**Заключение:** Оба варианта терапии – как низкомолекулярным декстраном железа, так и сахарозой железа – характеризуются одинаковой эффективностью при лечении ЖДА во время беременности; однако применение декстрана железа обладает тем преимуществом, что лечебная процедура в данном случае осуществляется в ходе одного визита к врачу.

**Ключевые слова:** *Анемия у беременных, железодефицитная анемия, препараты железа для парентерального применения, декстран железа, сахароза железа*.

*1 Кафедра акушерства и гинекологии / кафедра судебной медицины2 / кафедра биохимии3/ кафедра общественной медицины4, Медицинский институт Шифа, г. Исламабад, Пакистан*

*5 Отделение медицинского образования, Мемориальная больница Фатимы, г. Лахор, Пакистан*

*Адрес для корреспонденции: проф. Набия Тарик, I-8/4, Пакистан, г. Исламабад, улица 95, дом № 623.*

*Адрес электронной почты:* [*nabiatariq\_fcps@yahoo.com*](mailto:nabiatariq_fcps@yahoo.com)

*Получено: 18 марта 2011 года; принято в печать: 09 января 2015 года.*

**ВВЕДЕНИЕ**

Дефицит железа является наиболее распространенным нарушением питания во всем мире, но в особенности – в развивающихся странах.1 Повышенная распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) в различных регионах мира составляет 12 - 43%.2 Дефицит железа – один из главных факторов риска инвалидности и наступления смерти во всем мире, затрагивающий, согласно расчетам, два миллиарда человек.3 Тяжелая анемия и неспособность справиться с кровотечением относятся к главным непосредственным причинам материнской смертности во всем мире.4 Тяжелая анемия также может повысить риск материнской смертности вследствие сердечной недостаточности и усилить вред, наносимый кровопотерями в дородовом или послеродовом периоде.5 Следовательно, данные женщины составляют группу повышенного риска необходимости переливания крови6, поскольку беременность создает у них угрозу серьезного кровотечения в околородовом периоде.7

В развивающихся странах, таких как Пакистан, данная ситуация носит крайне тревожный характер, поскольку распространенность анемии здесь очень высока. Результаты исследования, проводившегося у женщин, посещающих гинеколога амбулаторно, показали, что уровень распространенности железодефицитной анемии составляет 43,1%.8 ЖДА также оказывает влияние на плод, становясь причиной задержки внутриутробного развития, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов и повышения частоты перинатальных осложнений и смертности. ЖДА может приводить к необратимым повреждениям центральной нервной системы и нарушениям психомоторного развития.4

В Пакистане у большинства женщин на момент начала беременности отмечается заметно низкий уровень содержания железа в организме. Обычно это объясняется бедностью, многократными родами, недостаточностью питания, плохой усвояемостью питательных элементов или несоблюдением режима терапии.9 Как показало одно исследование, микроцитарная гипохромная анемия наблюдалась у 76% женщин; 64% женщин никогда не принимали препаратов, повышающих количество гемоглобина в крови; ни одна из женщин не придерживалась правильной диеты и не имела правильных пищевых приивычек.10

Аналогичным образом, в работе Аюб и соавт. (Ayub *et al*.) сообщалось, что беременные женщины из всех социально-экономических классов страдают анемией.11

Первым выбором при лечении железодефицитной анемии почти во всех случаях является заместительная терапия пероральными препаратами железа, что связано с ее эффективностью, безопасностью и низкой стоимостью. В развивающихся странах Всемирная организация здравоохранения ВОЗ (WHO: World Health Organization) рекомендует профилактический прием биологически активных добавок с содержанием железа во время беременности.12 Внутривенная терапия препаратами железа назначается небольшому числу пациенток в следующих случаях: непереносимость пероральной терапии препаратами железа, неспособность организма к надлежащему всасыванию железа в желудочно-кишечном тракте или, как у большинства нашего населения, несоблюдение режима терапии.13 Из-за тошноты и чрезмерной рвоты на ранних сроках беременности и изжоги на поздних сроках беременности пероральная терапия препаратами железа плохо переносится многими женщинами. В подобных случаях лечение препаратами железа, предназначенными для внутривенного введения, характеризуется относительным превосходством над пероральным приемом препаратов железа, поскольку обеспечивает более быстрое повышение уровня гемоглобина и скорейшее пополнение запасов железа в организме. Внутривенная терапия препаратами железа снижает потребность в переливаниях крови и становится альтернативой переливаниям крови при тяжелой ЖДА. К препаратам железа, предназначенным для внутривенного применения, относят, помимо прочих, сахарозу железа,13 низкомолекулярный (LMW) декстран железа и недавно представленное средство карбоксимальтозу железа.

Несмотря на высокий уровень заболеваемости и тяжелое бремя болезни, характерные для рассматриваемой патологии в развивающихся странах, отмечается недостаточное количество высококачественных исследований, посвященных оценке клинического материала и изучению влияния терапии препаратами железа у беременных женщин с анемией на здоровье новорожденных.14 Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы сравнить эффективность одноразового введения общей дозы низкомолекулярного декстрана железа и многократного введения дробных доз сахарозы железа.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее рандомизированное контролируемое исследование проводилось в Международном госпитале Шифа в г. Исламабаде, Пакистан, в период с января 2008 г. по декабрь 2009 г. после получения официального разрешения со стороны экспертного совета организации и Комитета по этике. Согласно расчетам, объем выборки составил 180 пациенток. В настоящее исследование включали беременных женщин со сроком гестации свыше 12 недель и подтвержденным диагнозом железодефицитной анемии, которые не переносили пероральную терапию препаратами железа, не соблюдали режим терапии или страдали синдромом раздраженного кишечника. Пациенток данных когорт рандомизировали с помощью компьютера в две группы – «A» и «B». Женщины в группе A получали сахарозу железа внутривенно дробными дозами, а участницы, входившие в группу B, получали суточную общую дозу (TDI: Total Daily Intake) низкомолекулярного декстрана железа. Из исследования исключали женщин с анемией, отличной от железодефицитной формы, гемоглобинопатиями, симптоматической анемией, а также женщин, в анамнезе которых имелась аллергия на какие-либо препараты железа, предназначенные для парентерального применения, аллергический бронхоспазм и ревматоидный артрит. Кроме того, исключали женщин с акушерскими осложнениями, такими как многоплодная беременность, предродовые кровотечения и гипертензивные расстройства.

Диагноз железодефицитной анемии (ЖДА) во время беременности ставили на основании результатов всех нижеперечисленных лабораторных анализов: уровень гемоглобина (Hb) ниже 10,5 г/дл, средний эритроцитарный объём (MCV: Mean Corpuscular Volume) менее 76 фл, уровень сывороточного ферритина ниже 12 мкг/л и мазок периферической крови, выявивший микроцитоз и гипохромию. Дефицит железа рассчитывался по следующей формуле: {масса тела (кг) x (11 г/дл-фактического уровня гемоглобина (г/дл) x 0,24 + 500 мг} (500 мг прибавляли для покрытия запасов железа в организме).

Пациентки получали лечение на базе дневного стационара или амбулаторного отделения, оснащенных полным комплексом реанимационного оборудования. После подписания всеми участницами исследования формы информированного согласия, в которой объяснялись все возможные побочные эффекты лечения, и перед парентеральным введением каждого типа препаратов железа пациентки получали пробную дозу лекарственного средства. В группе A декстран железа в дозе 0,1 мл разводили в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводили с помощью бюретки в течение 20 минут; в течение одного часа пациенток наблюдали на предмет развития побочных эффектов инфузии. Пациенток, у которых развивалась аллергическая реакция на препарат, выводили из исследования. Пациентки, у которых побочных эффектов не возникло, получали полную расчетную дозу низкомолекулярного декстрана железа. Препарат разводили в 1 000 мл изотонического раствора хлорида натрия и медленно вводили в течение 6 – 8 часов. В группе B расчетную дозу сахарозы железа для внутривенного применения медленно вводили в течение первых 20 минут и наблюдали пациенток на предмет развития возможных аллергических реакций, после чего выполняли инфузию всего объема препарата. По завершении инфузии всех субъектов исследования наблюдали на предмет возникновения каких-либо побочных эффектов в течение одного часа. Пациенткам предоставляли список ожидаемых реакций замедленного типа и просили незамедлительно отчитаться о своем состоянии на неделе, следующей за инфузией. В обеих группах постинфузионный уровень гемоглобина (Hb) оценивали спустя 4 недели и на момент родов.

Полученные сведения анализировали с использованием пакета программ для обработки статистических данных общественных наук SPSS для ОС Windows. Помимо описательных статистических методов, использовали парный t-критерий, с помощью которого рассчитывали среднюю разницу между повышением уровня Hb до и после процедуры при 95% доверительном интервале. P-значение менее 0,05 считали статистически значимым.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Средний возраст 198 беременных женщин, включенных в анализ, составил 28,0 ± 4,6 лет в группе A (n=93) и 26,9 ± 5,53 лет в группе B (n=105). В таблице I более подробно представлены демографические данные участниц исследования.

В таблице II показаны уровни гемоглобина Hb, зарегистрированные в каждой из групп до и после лечения, а также на момент родов. В группе A (группа лечения сахарозой железа) средний уровень Hb до инфузии составил 9,09 ± 0,83 г/дл. Средний рост уровня гемоглобина составил 10,75 ± 1,097 г/дл спустя 4 недели после инфузии и 11,06 ± 0,866 г/дл на момент родов.

В группе B (группа лечения декстраном железа) уровень гемоглобина до инфузии препарата составил 8,735 ± 0,956 г/дл. Средний рост уровня гемоглобина составил 10,613 ± 1,22 г/дл спустя 4 недели и 10,859 ± 1,11 г/дл на момент родов.

**Таблица I:** Демографические характеристики участниц исследования

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Группа A  (сахароза железа)  n=93 (47%) | Группа B  (декстран железа)  n=105 (53%) | Всего  198 |
| Недель гестационного срока |  |  |  |
| ≥ 33 | 65 (69,89%) | 59 (56,19%) | 124 (62,62%) |
| ≤ 33 | 28 (30,1%) | 46 (43,8%) | 74 (37,37%) |
| Количество родов в анамнезе |  |  |  |
| Первая беременность | 30 (32,25%) | 38 (36,19%) | 69 (34,84%) |
| 2 - 3 | 38 (40,86%) | 31 (29,52%) | 73(36,86%) |
| 4 - 7 | 23 (24,73%) | 34 (32,38%) | 51 (25,75%) |
| ≥ 8 | 2 (2,15%) | 2 (1,9%) | 5 (2,52%) |
| Уровень сывороточного ферритина |  |  |  |
| ≤ 6 мкг/л | 48 (51,61%) | 51 (48,57%) | 131 (66,16%) |
| ≥ 6 мкг/л | 45 (48,38%) | 54 (51,42%) | 67 (33,83%) |

**Таблица II:** Разница в уровне гемоглобина до и после лечения для каждой из групп

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Группа A  (сахароза железа)  n=93 (47%) | Группа B  (декстран железа)  n=105 (53%) |
| Уровень Hb до инфузии |  |  |
| Среднее значение | 9,0 г/дл | 8,7 г/дл |
| SD | 0,83 | 0,95 |
| Min – max | 6,6 - 10,4 | 6,1 - 10,5 |
| Уровень Hb спустя 4 недели после инфузии |  |  |
| Среднее значение | 10,7 г/дл | 10,6 г/дл |
| SD | 1,04 | 1,22 |
| Min – max | 8 - 14 | 8,5 - 14 |
| P-значение | < 0,001\* | < 0,001\* |
| Уровень Hb на момент родов |  |  |
| Среднее значение | 11,06 г/дл | 10,8 г/дл |
| SD | 0,86 | 1,11 |
| Min – max | 7,7 - 13 | 7 - 13,5 |
| P-значение | < 0,001\*\* | < 0,001\*\* |

*Min = минимальное значение; Max = максимальное значение; SD = среднеквадратическое отклонение*

*\* статистически значимые p-значения до и после инфузии через 4 недели.*

*\*\* статистически значимые p-значения до и после инфузии на момент родов, рассчитанные с помощью парного t-критерия.*

**Таблица III:** Побочные эффекты, зафиксированные при использовании инъекционных препаратов железа в каждой из групп

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Побочные эффекты | Группа A  n (%) | Группа B  n (%) |
| Ощущение собственного сердцебиения | 2 (1,9) | 1 (1,1) |
| Дрожь | 1 (0,90) | 2 (2,2) |
| Низкое артериальное давление | 1 (0,9) | 1 (1,1) |
| Непереносимость жары | 1 (0,9) | 1 (1,1) |
| Тугоподвижность в малых суставах | 5 (5,7) | 1 (1,1) |
| Нежелательная лекарственная реакция | 00 | 00 |

t-критерий для парных выборок применяли в отношений значений, полученных в каждой из групп до инфузии и после нее через 4 недели и на момент родов. Получили высоко значимое p-значение < 0,001.

Ни в одной из групп не было отмечено серьезных побочных эффектов. В таблице III показана процентная представленность несерьезных побочных эффектов среди участниц исследования.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Крайне важно уделять первостепенное внимание способам профилактики и лечения железодефицитной анемии во время беременности, поскольку широкая распространенность дефицита железа среди населения развивающихся стран имеет существенные последствия для здоровья пациентов и экономики страны, к которым, помимо прочего, относят неблагоприятные исходы беременности, плохую успеваемость в школе и снижение производительности.4

Как показал анализ исходных характеристик популяции исследования, для 30% женщин рассматриваемая беременность была первой, что указывает на неудовлетворительный характер алиментарного статуса у женщин из стран третьего мира. Данный факт также нашел подтверждение в Систематическом обзоре Кохрановской базы данных за 2009 г., согласно результатам которого свыше 50% беременных женщин в странах с низким и средним уровнем доходов страдают от железодефицитной анемии.15

У 60% женщин в составе популяции настоящего исследования гестационный срок составлял > 33 недель, что говорит об увеличении заболеваемости ЖДА по мере развития беременности. В работе Хабиб и др. (Habib *et al*.), подготовленной по итогам проведенного ими же исследования, документально подтвержден тот факт, что процентная доля женщин с анемией возрастает с 29,6% в первом триместре беременности до 34% в третьем триместре.16 Аналогичным образом, в работе за авторством Аюб и др. (Ayub *et al*.) также показано прогрессирующее снижение среднего уровня гемоглобина, начиная с первого триместра и по третий триместр.11 Сходные тенденции были также выявлены в работах Морассо и др. (Morasso *et al*.)17 и Дрейфусс и др. (Dreyfuss *et al*.).18 Данные исследования продемонстрировали прогрессирующее истощение запасов железа в организме во время беременности, усугубляющееся в третьем триместре. Этот факт указывает на то, что причиной анемии является дефицит запасов железа в организме.

Ситуация, в которой женщины, страдающие данной патологией, рожают, не получив соответствующего лечения, может иметь серьезные последствия. Возможно увеличение числа случаев развития осложнений и наступления летальных исходов как со стороны матери, так и со стороны новорожденного.4,5 В странах, подобных Пакистану, где ресурсы здравоохранения существенно ограничены, а медицинская помощь матерям и новорожденным оказывается на низком уровне, коррекция железодефицитной анемии во время беременности становится жизненно важным явлением. По результатам настоящего исследования, примерно у 66% женщин в обеих группах уровень сывороточного ферритина был ниже 6 мкг/л, что указывает на тяжелое истощение запасов железа в организме. Этот показатель также свидетельствует о неудовлетворительности алиментарного статуса данных женщин. Исследование, проведенное в военном госпитале г. Равалпинди в Пакистане указывает на то, что широкая распространенность железодефицитной анемии наблюдается при беременности, даже несмотря на рутинное применение препаратов для профилактики дефицита железа.19

В таблице II продемонстрирована эффективность обоих препаратов железа для парентерального применения. Вместе с тем, в группе лечения декстраном железа отмечен больший статистически значимый рост оцениваемых показателей среди пациентов с более выраженным дефицитом железа. В работе за авторством Аюб и др. (Ayub *et al*.) были получены сходные результаты: заметный рост показателей отмечался у тех женщин, которые страдали более выраженным дефицитом запасов железа в организме в начале исследования.20

В рамках настоящего исследования анемию удалось успешно скорректировать до родов в обеих группах. Аналогичные результаты приводятся в работе за авторством Перевусник и др. (Perewusnyk *et al*.). Кроме того, ни одной из участниц настоящего исследования не потребовалось переливания крови, что также отображено в работе за авторством Перевусник и др. (Perewusnyk *et al*.).10 Данный факт особенно важен в тех случаях, когда женщины отказываются от переливания крови по тем или иным причинам либо когда соблюдение надлежащих условий для переливания крови затруднено или невозможно. С точки зрения рентабельности и удобства, разовая инфузия суточной общей дозы (TDI) декстрана железа представляется более затратоэффективной, поскольку в данном случае лечение происходит в рамках одного визита к врачу и требует единоразовых затрат, в отличие от многократных введений дробных доз сахарозы железа. Данный факт имеет значимость для стран с низким уровнем доходов, поскольку в подобном случае нагрузка на систему здравоохранения снижается. Еще одной проблемой для Пакистана является несоблюдение пациентками режима терапии. Причин для несоблюдения режима терапии имеется масса, начиная от появления нежелательных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и заканчивая отсутствием лечебно-профилактических учреждений, лекарственных препаратов, а иногда – даже невозможностью добраться до лечебно-профилактического учреждения. Принимая во внимание такие факторы, негативно влияющие на качество медицинской помощи во время беременности, как ограниченная или неудовлетворительная доступность лечебно-профилактических учреждений, несоблюдение режима терапии, бедность, а также культурные и религиозные аспекты, считаем, что принцип единоразовой инфузии общей дозы препарата представляется затратоэффективным и удобным для пациента. Кроме того, данный принцип также позволит сберечь ценные ресурсы системы здравоохранения на местах.

Для обеспечения безопасности парентеральной терапии препаратами железа указанная инфузия должна выполняться в условиях дневного стационара или амбулаторного отделения, где имеется оборудование для сердечно-легочной реанимации. Препарат должен вводиться в периферические вены, также следует не допускать развития флебита вследствие химического воздействия на вену в месте инфузии. Особенно важно, чтобы внутривенное введение декстрана железа или сахарозы железа во время инфузии выполнялось медленно и не сопровождалось повышением содержания маркеров окисления / воспаления.21

Случаев анафилаксии во время введения какого-либо из двух парентеральных препаратов железа отмечено не было. В работе за авторством Аюб и др. (Ayub *et al*.) также приводятся сходные результаты, а парентеральная терапия считается безопасной и эффективной альтернативой пероральному применению препаратов железа при лечении ЖДА во время беременности.20 Аналогичным образом, в работе Синха и др. (Sinha *et al*.) был сделан вывод о том, что применение TDI низкомолекулярного декстрана железа безопасно и не связано с увеличением числа нежелательных явлений, по сравнению с применением сахарозы железа.22 Период полувыведения низкомолекулярного декстрана железа из плазмы крови составляет 3 – 4 дня; стабильное и медленное высвобождение железа в данном случае обуславливает уменьшение оксидативного стресса. Вместе с тем, для препаратов железа, не относящихся к группе декстранов, эти показатели более выражены.23

В рамках настоящего исследования распространенность гипотензии составила 0,9% в группе декстрана железа и 1,1% в группе сахарозы железа. Полученные результаты соответствуют информации, предоставленной производителями обоих препаратов, согласно которой применение низкомолекулярного декстрана железа реже сопровождается гипотензией (< 0,1%), по сравнению с применением сахарозы железа (< 1%)1; при этом частота серьезных нежелательных явлений представляется одинаковой.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Введение TDI низкомолекулярного декстрана железа, равно как и внутривенное введение дробных доз сахарозы железа являются безопасными и эффективными вариантами лечения умеренной или тяжелой ЖДА во время беременности.

**Благодарности:** Авторы выражают искреннюю признательность д-ру Осаме Иштиаку, эндокринологу Международного госпиталя Шифа в г. Исламабаде, Пакистан, за его неоценимую помощь в статистической оценке данных, рассматриваемых в настоящей статье.

**БИБЛИОГРАФИЯ**

1. Berger J, Dillon JC. [Control of iron deficiency in developing countries]. *Sante* 2002; **12**:22-30. French.

(Бергер Дж., Диллон Дж.К. [Контроль дефицита железа в развивающихся странах]. *Сант* 2002; 12:22-30. На французском языке.)

2. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. Geneva: *World Health Organization;* 2008.

(Распространенность анемии в мире в 1993-2005 гг: глобальная база данных ВОЗ по анемии. Женева: *Всемирная организация здравоохранения*; 2008.)

3. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; **370**:1906.

(Циммерманн М.Б., Харрелл Р.Ф. Дефицит железа в питании. *Ланцет* 2007; **370**:1906.)

4. Sharma JB, Jain S, Mallika V, Singh T, Kumar A, Arora R, *et al.* A prospective, partially randomized study of pregnancy outcomes and haematologic responses to oral and intramuscular iron treatment in moderately anemic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2004, **79**:116-22.

(Шарма Дж.Б., Джайн С., Маллика В., Сингх T., Кумар А., Арора Р. *и др..* Проспективное частично рандомизированное исследование исходов беременности и гематологических ответов на пероральную и внутримышечную терапию препаратами железа у беременных женщин с анемией средней тяжести. *Американский журнал клинической диетологии* 2004, **79**:116-22)

5. Joseal VJ. Nutritional interventions during pregnancy: an overview of randomized controlled trials 1,2. *Nuture* 2003; **133**:1606S-1625S.

(Джосил В.Дж. Дополнительное введение веществ в рацион во время беременности: обзор рандомизированных исследований 1,2. *Ньючэ* 2003; **133**:1606S-1625S.)

6. Ragip A, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A, editors. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins;* 2005.

(Под ред. Раджип A., Анлабильджин Э., Кандемир O., Йалвак С., Кэкир Л., Хэберал A. Сравнение внутривенных и пероральных препаратов для лечения анемии. Филадельфия: *Липпинкотт Уилльямз энд Уилкинс;* 2005.)

7. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A, *et al.* l Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 1335-40.

(Эл Р.А., Анлабильджин Э., Кандемир O., Йалвак С., Кэкир Л., Хэберал A. и др*.* Сравнение внутривенных и пероральных препаратов железа для лечения анемии у беременных: рандомизированное исследование. *Акушерство и гинекология* 2005; **106**: 1335-40.)

8. Fasiha I, Samina J, Nilofer BK, Khan A. Prevalence of anaemia in women at District Headquarter Hospital, Gilgit. *Pak J Med* *Res* 2000; **39**:78-80.

(Фасия И., Самина Дж., Нилофер Б.К., Хан А. Распространенность анемии среди женщин в Главном региональном госпитале, г. Гилгит, Пакистан. *Пакистанский медицинский научно-исследовательский журнал* 2000; **39**:78-80.)

9. Awan MM, Akbar MA, Khan MI. A study of anemia in pregnant women of Railway Colony, Multan. *Pak J Med Res* 2004; **43**:11-4.

(Аван M.M., Акбар M.A., Хан М.И. Исследование анемии у беременных женщин в железнодорожной колонии, г. Мултан, Пакистан. Railway Colony, Multan. *Пакистанский медицинский научно-исследовательский журнал* 2004; **43**:11-4.)

10. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C . Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr* 2002; **88**:3-10.

(Перевусник Г., Хуч Р., Хуч А., Брейманн К. Парентеральная терапия препаратами железа в акушерской практике: 8-летний опыт применения железо-сахарозного комплекса. *Британский журнал диетологии* 2002; **88**:3-10.)

11. Ayub M. Low hemoglobin levels, its determinants and associated features among pregnant women in Islamabad and surrounding region. *J Pak Med Assoc* 2009; **59**:83-6.

(Аюб М. Низкий уровень гемоглобина, факторы, влияющие на него, и сопутствующие признаки у беременных в г. Исламабаде, Пакистан, и прилегающих районах. *Пакистанский медицинский научно-исследовательский журнал* 2009; **59**:83-6.)

12. Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy. *The Cochrane Library*; 2001.

(Куэрво Л.Г., Махомед К. Лечение железодефицитной анемии у беременных. *Кохрановская библиотека*; 2001.)

13. Nils Milman. Prepartum anemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; **87**:949-59.

(Нильс Мильман. Анемия в дородовой период: лечение и профилактика. *Вестник гематологии* 2008; **87**:949-59)

14. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; 2007.

(Ревиз Л., Джайт Г.М., Куэрво Л.Г. Лечение железодефицитной анемии у беременных. *Систематический обзор Кохрановской базы данных*; 2007)

15. Haider BA, Humayun Q, Bhutta ZA. Effect of administration of antohelmintics for soil transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD005547.

(Хайдер Б.А., Хэмаюн Кв., Бхутта З.А. Эффект от применения противогельминтных средств для лечения инфестации геогельминтами у беременных. *Систематический обзор Кохрановской базы данных* 2009; (2):CD005547)

16. Habib F, Alabdin EH, Alenazy M, Nooh R. Compliance to iron supplementation during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2009; **29**:487-92.

(Хабиб Ф., Алабдин Э.Х., Аленази М., Ну Р. Соблюдение режима приема препаратов железа во время беременности. *Журнал акушерства и гинекологии* 2009; **29**:487-92.)

17. Morasso Mdel C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Paccussi N, Raselli S, *et al.* Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr* 2002; **52**: 336-43.

(Морассо Мдел К., Молеро Дж., Винокур П., Акоста Л., Пакусси Н., Раселли С. *и др.* Дефицит железа и анемия у беременных женщин из провинции Чако, Аргентина. *Архивы латиноамериканской диетологии* 2002; **52**: 336-43.)

18. Dreyfuss ML, Stoltzfus RJ, Shrestha JB, Pradhan EK, LeClerg SC, Khatry SK, *et al.* Hookworms, malaria and vitamin A deficiency contribute to anaemia and iron deficiency among pregnant women in the plains of Nepal. *J Nutr* 2000; **130**: 2527-36.

(Дрейфусс М.Л., Щтольцфус Р.Дж., Шреста Дж.Б., Прадхан Э.К., ЛеКлерг С.К., Катри С.К. *и др.* Анкилостомидозы , малярия и дефицит витамина А способствуют развитию анемии и дефицита железа среди беременных женщин, проживающих на равнинах Непала. *Журнал диетологии* 2000; **130**: 2527-36.)

19. Mushtaq M, Fatima S. Comparison of parenteral iron sucrose and LMW iron dextran in treatment of iron deficiency anemia of pregnancy at Military Hospital, Rawalpindi. *Pak J Obstet Gynecol* 2006; **14**:1-4.

(Муштак M., Фатима С. Сравнение сахарозы железа и низкомолекулярного декстрана железа, применяемых парентерально для лечения железодефицитной анемии у беременных в военном госпитале г. Равалпинди, Пакистан. *Пакистанский журнал акушерства и гинекологии* 2006; **14**:1-4.)

20. Ayub R, Tariq N, Adil MM, Iqbal M, Junaid A, Jaferry T. Efficacy and safety of total dose infusion of LMW iron dextran during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008 **18**:424-7.

(Аюб Р., Тарик Н., Адил M.М., Икбал M., Джанейд A., Джаферри T. Безопасность и эффективность инфузии общей дозы низкомолекулярного декстрана железа во время беременности. *Журнал коллегии терапевтов и хирургов Пакистана* 2008 **18**:424-7.)

21. Slow MP. Intravenous iron administration does not aggravate oxidative stress and inflammatory biomarkers during hemodialysis: a comparative study between iron sucrose and iron dextran. *Am J Nephrol* 2007; **27**:572-9.

(Слоу М.П. Внутривенное введение препаратов железа не усиливает появление биомаркеров оксидативного стресса и воспаления во время гемодиализа: сравнительное исследование сахарозы железа и декстрана железа. *Американский нефрологический журнал* 2007; **27**:572-9)

22. Sinha S, Chiu DY, Peebles G, Kolakkat S, Lamerton E, Fenwick S, *et al.* Comparison of intravenous iron sucrose versus low-molecular-weight iron dextran in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2009; **35**:67.

(Синха С., Цзю Д.И., Пиблз Г., Колаккат С., Ламертон Э., Фенвик С. *и др..* Сравнение внутривенного применения сахарозы железа и низкомолекулярного декстрана железа при хронической болезни почек. *Журнал о лечении почечных заболеваний* 2009; **35**:67)

23. Kalkidan Bishu K, Agarwal R. Acute injury with intravenous iron and concerns regarding long term safety. *Clin J Am Soc* *Nephrol* 2006; **1**: S19-S23.

(Кэлкидан Бишу К., Агарвал Р. Острые нарушения при внутривенном применении препаратов железа и проблемы долгосрочной безопасности. *Клинический журнал Американского нефрологического общества* 2006; **1**: S19-S23.)