

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПИКА
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ
АСОЦІАЦІЯ ДІЄТОЛОГІВ УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ

**ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2015 рік

Склад

мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

| | |
|--|---|
| Матюха Лариса Федорівна | завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |
| Ліщишина Олена Михайлівна | директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.; |
| Бекетова Галина Володимирівна | завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к); |
| Веселова Тетяна Володимирівна | асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.; |
| Видиборець Станіслав Володимирович | завідувач кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор, д.мед.н.; |
| Давидова Юлія Володимирівна | завідувач відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., професор; |
| Ісламова Ганна Олегівна | науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», к.мед.н.; |
| Камінський В'ячеслав Володимирович | завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |
| Кліменко Сергій Вікторович | завідувач відділення медичної генетики Державної установи «Національний центр радіаційної медицини» НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к); |
| Луньова Ганна Геннадіївна | завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Клінічна лабораторна діагностика» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |

| | |
|---|---|
| Мостовенко Раїса Василівна | завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», к.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |
| Нетяженко Василь Захарович | завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |
| Огородник Артем Олександрович | молодший науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», к.мед.н.; |
| Погоріла Оксана Іванівна | асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; |
| Сергієнко Олександр Володимирович | асистент кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.; |
| Сергієнко Людмила Іванівна | доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.; |
| Татарчук Тетяна Феофанівна | заступник директора з наукової роботи, завідувач відділенням ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |
| Харченко Наталія В'ячеславівна | завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к); |
| Швець Олег Віталійович | доцент кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дієтологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к); |
| Шалько Мирослава Назарівна | асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.; |

| | |
|------------------------------|---|
| Яновська Вікторія Григорівна | завідувач Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»; |
| Яценко Юрій Борисович | завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к). |

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

| | |
|--------------------------------|---|
| Горох Євгеній Леонідович | начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.; |
| Мельник Євгенія Олександрівна | начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; |
| Мігель Олександр Володимирович | завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»; |
| Шилкіна Олена Олександрівна | начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України». |

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Тимченко Анатолій
Сергійович

директор Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», д.мед.н., професор;

Хіміон Людмила
Вікторівна

завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2018 рік

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Список скорочень | 6 |
| Синтез настанови..... | 7 |
| Стан проблеми | 10 |
| Анотація..... | 11 |
| Метаболізм заліза: короткий огляд..... | 11 |
| Причини та наслідки дефіциту заліза | 12 |
| Епідеміологія залізодефіцитної анемії | 20 |
| Діагностика та оцінка тяжкості ЗДА | 24 |
| Ведення пацієнтів із залізодефіцитною анемією..... | 29 |
| Дієтотерапія..... | 29 |
| Забезпечення дієтичними добавками впродовж життя | 36 |
| Терапія із застосуванням препаратів для перорального прийому | 45 |
| Терапія із парентеральним введенням препаратів заліза..... | 58 |
| Переливання еритроцитів..... | 60 |
| Висновки | 61 |
| Конфлікти інтересів | 61 |
| Інформація про авторів [«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)] | 62 |
| Бібліографія..... | 64 |

Список скорочень

| | |
|------|---|
| DALY | Роки втраченого життя, скоригованого за інвалідністю (непрацездатністю) |
| ВООЗ | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ЗДА | Залізодефіцитна анемія |

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

В світі з метою надання якісної та ефективної медичної допомоги в якості джерела даних з доказової медицини використовуються клінічні настанови, на підставі яких розробляються клінічні протоколи та/або медичні стандарти.

Клінічна настанова – документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної допомоги при певній нозології чи при певному клінічному питанні. Клінічна настанова розробляється з дотриманням певної методології і має на меті максимально допомогти лікарю та пацієнту в прийнятті рішення в певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено інформацію, що відповідає критеріям доказової медицини.

В Україні створення клінічних настанов здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини та представлені на таких сайтах як GIN (міжнародний ресурс), SING (Шотландія), NICE (Англія), NZGG (Нова Зеландія), AHRQ (США) тощо.

Настанови, засновані на доказах, використані при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам із залізодефіцитною анемією, можуть бути застосовані закладами охорони здоров'я, що надають первинну та вторинну медичну допомогу. Інформація, представлена в цих настановах, може бути використана при створенні інших нормативних документів.

В настанові розглянуто групи ризику, алгоритми діагностики і сучасні підходи до лікування залізодефіцитної анемії. Дана настанова має на меті регламентувати порядок діагностики залізодефіцитної анемії та стандартизувати підхід до ведення пацієнтів з даною медичною проблемою.

Інформаційний пошук за темою «Залізодефіцитна анемія» проводився за такими пошуковими словами: «iron-deficiency anemia», «iron-deficiency anaemia», «iron deficiency», «anaemia» та «anemia». Було знайдено наступні документи: Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency (2013); Guidelines for Control of Iron Deficiency Anaemia (2013); Anaemia management in people with chronic kidney disease. CG 114 (2011); Guidelines for the management of iron deficiency anaemia (2011); UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy (2011); Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). American Academy of Pediatrics (2010); Guidelines for the management of iron deficiency anaemia (2010); Knowledge update on screening for Iron deficiency anaemia (2010); Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update (2010); Iron Deficiency - Investigation and Management (2010); Priorities in the Assessment of Vitamin A and Iron Status in Populations (2010); Iron deficiency anemia: diagnosis and management (2010); Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005 (2008); Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 (2008); Indicators and Methods for Cross-Sectional Surveys of Vitamin and Mineral Status of Populations (2007); Nutritional Anemia. Book (2007); Nutritional anemia. Guidebook (2007); Iron Deficiency Anemia (2007); Assessing of Iron Status in Populations (2007); Guidelines on food fortification with micronutrients (2006); Guidelines for the management of iron deficiency anaemia (2005); Clinical practice guideline on screening, prevention and treatment of iron-deficiency anemia (2005); Iron Deficiency Anemia. Chapter 9. Guidelines for Adolescent Nutrition Services (2005); Focusing on anaemia. Towards an integrated approach for effective anaemia control (2004); Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers (2001); Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia (1998); Preventing Iron Deficiency in Women and Children: Background and Consensus on Key Technical Issues and Resources for Advocacy, Planning and Implementing National Programmes (1998); Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States (1998); Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia (1998); Trace elements in human nutrition and health (1996); Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care (1989).

В результаті первинного скринінгу мультидисциплінарною робочою групою було

відібрано наступні документи: Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency (2013); Guidelines for Control of Iron Deficiency Anaemia (2013); UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy (2011); Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update (2010). В листопаді – грудні 2013 року дані документи були оцінені за AGREE. Результати оцінювання за AGREE наведені в таблиці.

Результати оцінювання за AGREE за темою «Залізодефіцитна анемія»

| Назва оцінюваних настанов | Кількість експертів | Розділи / бали: | | | | | |
|---|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | 1. Сфера застосування і цілі | 2. Залучення зацікавлених сторін | 3. Ретельність розробки | 4. Зрозумілість та спосіб представлення | 5. Можливості застосування | 6. Незалежність розробників |
| | | Стандартизований бал по розділу 1 | Стандартизований бал по розділу 2 | Стандартизований бал по розділу 3 | Стандартизований бал по розділу 4 | Стандартизований бал по розділу 5 | Стандартизований бал по розділу 6 |
| 2010 Diagnosis and management of iron deficiency anaemia | 4 | 94,44% | 43,75% | 15,48% | 39,58% | 30,56% | 100,00% |
| 2011 UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy | 4 | 88,89% | 45,83% | 63,10% | 97,92% | 50,00% | 100,00% |
| 2013 Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency | 4 | 100,00% | 52,08% | 64,29% | 89,58% | 33,33% | 29,17% |
| 2013 Guidelines for Control of Iron Deficiency Anaemia | 4 | 94,44% | 45,83% | 16,67% | 64,58% | 47,22% | 0,00% |

З урахуванням оцінки за AGREE, з огляду на викладення матеріалу, його структуру, сучасність, релевантність темі та інші вимоги наказу МОЗ України від 29.11.2012 №751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України за № 2001/22313, мультидисциплінарна робоча група відібрала прототип, який ліг в основу адаптованої клінічної настанови, – Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update (2010) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034387>. Також з урахуванням того, що в даному документі висвітлено частину актуальних для системи охорони здоров'я України питань, було прийнято рішення щодо проведення синтезу настанов із включенням фрагментів інших настанов. Додатково було включено фрагменти таких документів:

1. UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013),

- http://www.pbnrh.org/docs/iron_plus_guidelines.pdf. Цей документ є національною програмою Індії щодо подолання проблеми залізодефіцитної анемії в країні. Фрагменти цієї програми разом з даними ВООЗ дають уявлення про стан проблеми в світі та показує в який спосіб долається залізодефіцитна анемія в Індії.
2. WHO Global Database on Anaemia «Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005», http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf?ua=1 З цього джерела були використані дані з метою висвітлення глобальної статистики щодо поширеності анемії.
 3. British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2005), http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def.pdf, створена Британською асоціацією гастроентерологів шляхом консенсусу на підставі сучасних, на той час, доказових даних. Процес розробки настанов даної асоціації відповідає критеріям NICE; асоціація акредитована NICE, про що зазначено на сайті асоціації <http://www.bsg.org.uk/clinical/general/guidelines.html>.
 4. British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2011), створена Британською асоціацією гастроентерологів (зазначена вище) http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/sbn/bsg_ida_2011.pdf.
 5. British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011) http://www.bcshguidelines.com/documents/UK_Guidelines_iron_deficiency_in_pregnancy.pdf створена робочою групою гематологів та акушерів-гематологів Великої Британії. Методологія створення настанови та градація рівнів доведеності даних та сили рекомендацій представлені на сайті Британського комітету зі стандартизації в гематології <http://www.bcshguidelines.com>.
 6. Клінічна настанова лікарні Короля Едуарда (м. Перт, Західна Австралія) http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G_guidelines/sectionb/2/b2.23.pdf в частині акушерства та гінекології розроблена відділенням акушерства та гінекології цієї лікарні. На сайті лікарні Короля Едуарда (<http://www.kemh.health.wa.gov.au>) зазначено, що при розробці настанов співробітники лікарні дотримуються методології. При цьому робоча група бере до уваги сучасні наукові докази, положення найкращої клінічної практики; рішення формується шляхом консенсусу. Проекти настанов перед виданням проходять етап обговорення. В настановах зазначаються дати планового перегляду. Процедура оцінки рівня доказовості первинних рекомендацій на сайті лікарні не оприлюднена; сила рекомендацій не зазначається.
 7. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
- Окрім цього, учасники мультидисциплінарної робочої групи користувалися узагальненими даними щодо діагностики та ведення залізодефіцитної анемії (ЗДА), які представлені світовим ресурсом DynaMed (<https://dynamed.ebscohost.com>).

СТАН ПРОБЛЕМИ

Глобальна база даних ВООЗ є єдиним джерелом оцінки поширеності анемії з можливістю отримати інформацію на рівні країн, регіонів та світу в цілому. В якості індикатору використовується концентрація гемоглобіну в крові, порогові значення норми якого для різних груп населення (дітей, підлітків, дорослих та вагітних жінок) були визначені експертами ВООЗ в Женеві у 1992 році.

Дані щодо поширення анемії збиралися з регіонів для всіх груп населення з 1993 по 2005 роки. Ці дані були отримані від дітей дошкільного віку (76,1%), вагітних (69%) та невагітних жінок (73,5%). Охоплення інших груп населення значно нижче: 33% дітей шкільного віку, 40,2% чоловіків і 39,1% людей похилого віку. В цілому, охоплення населення становило близько 48,8%.

Поширеність анемії серед населення Землі становить близько 24,8%. В абсолютних цифрах це близько 1 620 000 000 людей, які страждають від анемії.

У дітей дошкільного віку, поширеність анемії становить 47,4% (293 000 000 дітей у всьому світі). Найбільш поширена анемія в Африці (67,6%) та Південно-Східній Азії (65,5%). В східній частині Середземномор'я поширеність становить 46%, в інших регіонах ВООЗ близько 20% (Північна та Південна Америка, Європа та Західна частина Тихого океану).

Серед вагітних жінок поширеність трохи менша; однак, поширення анемії в регіонах має таку ж тенденцію, яка відмічається серед дітей дошкільного віку. Найбільша поширеність в Африці (57,1%) та Південно-Східній Азії (48,2%), потім в Східному Середземномор'ї (44,2%), Західній частині Тихого океану (30,7%), в регіонах Європи та Південної Америки 25% та 24,1% відповідно. В цілому, 56 400 000 вагітних жінок страждають на анемію (поширеність в світі 41,8%).

Серед невагітних жінок поширеність анемії трохи менша, ніж у вагітних. В цілому, це близько 468 400 000 невагітних жінок, які страждають від анемії (поширеність в світі 30,2%). Найбільш поширена в Африці (47,5%) та Південно-Східній Азії (35,7%). В регіоні Східного Середземномор'я, поширеність анемії становить 32,4%, в Західній частині Тихого океану – 20,5%, в Європейському регіоні – 19% та 17,8% в Північній та Південній Америці.

Окрім того, глобальна поширеність анемії серед дітей шкільного віку становить 25,4%, серед чоловіків 12,7%, а серед людей літнього віку 23,9%.

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

АНОТАЦІЯ

- Залізодефіцитна анемія (ЗДА) і дотепер широко поширена в Австралії та світі, особливо, в групах високого ризику.
- В більшості випадків можна ефективно діагностувати ЗДА шляхом проведення загального аналізу крові та визначення рівня феритину в сироватці крові. Вміст заліза в сироватці крові не є діагностичним критерієм дефіциту заліза.
- Хоча дефіцит заліза може бути обумовленим фізіологічними потребами організму дітей та підлітків в період росту, та жінок в період вагітності, слід шукати його причину(-и).
- За відсутності фізіологічних причин дефіциту заліза (особливо, у чоловіків та жінок в період постменопаузи) слід проводити обстеження пацієнта (гастроскопія/колоноскопія) для виключення наявності джерела кровотечі в шлунково-кишковому тракті, зокрема, обумовленого злоякісною пухлиною.
- Слід проводити обстеження пацієнтів із ЗДА для виявлення целиакії.
- Для більшості пацієнтів ефективною терапією першої лінії є прийом пероральних препаратів заліза з відповідною дозою та відповідною тривалістю.
- Для окремих категорій пацієнтів, яким показана терапія із внутрішньовенним введенням заліза, сучасні препарати можуть безпечно вводиться в спеціалізованих амбулаторних центрах. Така терапія є відносно недорогою.
- Переливання еритроцитів є непринятною терапією у випадку ЗДА, за винятком потреби в негайному збільшенні постачання кисню, як, наприклад, при функціональній недостатності органу-мішені (при стенокардії або серцевій недостатності), або при ЗДА, ускладненої серйозною, гострою кровотечею, яку не вдається припинити.
- Необхідні узгоджені методи застосування препаратів заліза для внутрішньовенного введення, для удосконалення використання таких препаратів в Австралії, та зменшення кількості зайвих переливань крові.
- Продукти нового покоління (IV) для внутрішньовенного введення, застосування яких ґрунтується на високоякісних доказах безпеки та ефективності, сприятимуть швидкому введенню заліза більшою дозою, та включенню внутрішньовенного введення препаратів заліза в стандартну практику надання медичної допомоги.

Діагностика для лікування ЗДА залишається складним завданням. Ця патологія становить істотну проблему для системи охорони здоров'я Австралії. Відповідно до оцінки Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на анемію, головною причиною якої є ЗДА, в Австралії страждає 8% дітей дошкільного віку, 12% жінок в період вагітності, та 15% жінок дитородного віку.

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА: КОРОТКИЙ ОГЛЯД

Більшість заліза в організмі (тобто 2,6 г з 3–4 г) транспортується в складі гемоглобіну, та зазнає повторної утилізації, коли еритроцити старіють. Один грам заліза депонується в печінці, та 0,47 – в міоглобіні та цитохромах. Невелика кількість (3 мг) транспортується в плазмі крові в зв'язаній із трансферином формі. З організму чоловіків та жінок (не в період менструації) виводиться, приблизно, 1 мг заліза на добу; організм жінок в період менструації додатково втрачає в середньому ще 1 мг заліза на добу. В організмі доношеної дитини міститься 180 мг заліза, і маса еритроцитів повинна подвоїтись протягом 12 місяців життя (у дітей, народжених із низькою масою тіла кількість еритроцитів повинна збільшитись більш, ніж вдвічі). Потреба швидко зростає в підлітковому віці, коли збільшується об'єм крові та суха маса тіла, що у дівчат ускладнюється початком менструації, а у жінок в період вагітності – збільшенням маси еритроцитів в організмі матері та процесом еритропоезу плода.

Залізо з продуктів харчування надходить до організму в гемовій (продукти тваринного

походження) та негемовій (зернові та овочі) формі. Залізо в гемовій формі (депоноване в гемоглобіні та міоглобіні) абсорбується краще, ніж залізо в негемовій формі. Залізо в негемовій формі абсорбується клітинами з просвіту кишечника за участю специфічних транспортерів (транспортери двовалентних металів розташовані на апікальних мембранах ентероцитів кишечника) та потрапляє в циркулюючу кров, де зв'язується із трансферином. Рецептори трансферину еритробластів поглинають комплекси залізо-трансферин; внаслідок процесу ендцитозу залізо включається в склад гемоглобіну. Хоча специфічний механізм абсорбції заліза в гемовій формі залишається остаточно не з'ясованим, були ідентифіковані імовірні його транспортери.¹

Абсорбція заліза активується в умовах дефіциту заліза та зростання еритропоезу, а знижується при запальних процесах та в умовах перевантаження залізом, що опосередковано нещодавно виявленим регулятором гомеостазу заліза, гепсидином, який блокує вивільнення заліза із ентероцитів та макрофагів.² Запаси заліза в організмі регулюються шляхом абсорбції заліза. Залізо в негемовій формі найкраще абсорбується у формі двовалентного заліза (Fe^{2+}). Утворення тривалентного заліза (Fe^{3+}) відбувається під впливом кислот шлунка, аскорбінової кислоти, що надходить із продуктами харчування, його абсорбції сприяють редуктази в просвіті кишечника. Абсорбція заліза в негемовій формі пригнічується при одночасному надходженні фітатів (містяться в зернових продуктах та бобових), таніну (міститься в чаї) та кальцію. Одночасне споживання продуктів, що є джерелом заліза в негемовій формі, із аскорбіновою кислотою сприяє абсорбції. При споживанні стандартного західного раціону абсорбується менше 20% доступного заліза, при споживанні вегетаріанського раціону ця кількість є ще меншою. Рекомендовані норми добового надходження заліза на різних етапах життя наведені в таблиці 3.

ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА

Дефіцит заліза виникає у випадках надмірної втрати заліза або коли потреба в ньому перевищує абсорбцію; часто дефіцит заліза обумовлений багатьма причинами. Він часто спостерігається у дітей в період інтенсивного росту та збільшення кількості клітин еритроїдного ряду, особливо у недоношених та дітей, народжених із низькою масою тіла, в перші роки життя, дошкільному віці та у підлітків. Вагітність обумовлює додаткову потребу в залізі, приблизно 1000 мг за весь період вагітності.³ При грудному вигодовуванні із організму виводиться 1 мг заліза на добу, але загальна втрата може зменшуватись у випадку наявності індукованої лактацією аменореї. Крововтрата є найчастішою причиною дефіциту заліза у дорослих. Втрата кожного мілілітра крові (при рівні гемоглобіну 150 г/л) призводить до втрати, приблизно, 0,5 мг заліза. Кровотечі з шлунково-кишкового тракту є найчастішою причиною у жінок в період постменопаузи та чоловіків. У жінок дітородного віку втрата крові під час менструації часто викликає ЗДА, у них часто виявляють і ураження шлунково-кишкового тракту. Порушення абсорбції заліза можуть бути викликані патологією слизової оболонки кишечника (найчастіше целиакією), порушенням секреції шлункової кислоти (в тому числі, внаслідок прийому інгібіторів «протонного насоса»), а також накладенням обхідних шлунково-кишкових анастомозів. Колонізація *Helicobacter pylori* також часто асоціюється із ЗДА, сприяє погіршенню захоплення заліза та збільшенню його втрати.⁴ Анемія у спортсменів, які займаються видами спорту, що потребують витривалості («анемія спортсменів») асоціюється із дефіцитом заліза (викликаним зменшеним споживанням заліза, порушенням абсорбції внаслідок підвищеного рівня гепсидину, шлунково-кишковими кровотечами та інтенсивним потовиділенням), а також із механічним гемолізом та гемодилуцією.⁵

ЗДА асоціюється із порушенням когнітивного розвитку дітей дошкільного віку, із зниженням продуктивності праці, когнітивними та поведінковими розладами у дорослих.^{6,7} ЗДА у жінок під час вагітності асоціюється із підвищеним ризиком народження дитини із низькою масою тіла, народження недоношеної дитини та підвищеною схильністю до захворювань матері.⁸ Дефіцит заліза в неанемізованих тканинах може бути причиною патологій як у дорослих⁹, так і у дітей.⁶ Нещодавнє рандомізоване дослідження показало, що

внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю та дефіцитом заліза (з анемією або без неї) забезпечує зниження інтенсивності симптомів, покращення функціональних можливостей та якості життя незалежно від рівня гемоглобіну.¹⁰

British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011)

Клінічні наслідки дефіциту заліза

Навіть на ранніх стадіях залізодефіцитного еритропоезу зустрічається порушення функції тканинних ферментів. Описаний значний вплив залізодефіцитної анемії на материнську хворобливість і смертність, розвиток плода та новонародженого, результати вагітності.

Материнська захворюваність та смертність

Дефіцит заліза може впливати на материнську хворобливість за рахунок впливу на імунну функцію, тим самим збільшуючи сприйнятливість до тяжких інфекцій або впливаючи на тяжкість перебігу (Eliz et al, 2005); знижуючи працездатність і продуктивність (Haas et al, 2001), порушуючи післяпологовий когнітивний і емоцій стан (Beard et al, 2005). Існує мало інформації щодо порогового значення гемоглобіну нижче якого збільшується смертність, хоча це може бути більше ніж 89 г/л, що було асоційовано з подвоєнням ризику материнської смертності у Великій Британії в дослідженні в 1958 року (Brabin in, 2001). Однак тяжка анемія, швидше за все, має декілька причин. Нез'ясованим залишається питання впливу безпосередньо анемії.

Вплив на плід та новонароджених

Плід відносно захищений від впливу дефіциту заліза завдяки позитивній регуляції білкового транспорту заліза плацентою (Gambling et al, 2001); дані свідчать про те, що материнський дефіцит заліза за допомогою різних механізмів підвищує ризик дефіциту заліза впродовж перших 3-х місяців життя (Puolakka et al, 1980, Colomer et al, 1990). У дітей із залізодефіцитною анемією добре описано порушення психомоторного та/або психічного розвитку; також може зустрічатися негативний вплив на малюків та повсякденну соціальну поведінку (Перес та ін, 2005); асоційовано із розвитком хвороб у дорослому віці, хоча це є спірним питанням (Beard et al, 2008; Insel et al, 2008).

Вплив на результати вагітності

Існують деякі дані щодо зв'язку між дефіцитом заліза у матері і передчасними пологами, (Scholl et al, 1994), низькою масою тіла при народженні (Cogswell et al, 2003), можливо, відшаруванням плаценти і збільшенням перинатальної крововтрати (Arnold et al, 2009). Однак подальші наукові дослідження щодо впливу дефіциту заліза, незалежно від супутніх факторів, необхідні для встановлення чіткого причинно-наслідкового зв'язку з вагітністю та результатами для плода.

UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013)

Що таке анемія?

Анемія – це стан, при якому кількість еритроцитів і, як наслідок обсяги кисню, який вони переносять, недостатні для задоволення фізіологічної потреби організму. Функція еритроцитів полягає в транспортуванні кисню від легенів до тканин і вуглекислого газу від тканин до легень. Це досягається за допомогою гемоглобіну, білка з четвертинною структурою, що складається із гема і глобіну. Анемія знижує здатність організму до газообміну через зменшення кількості еритроцитів, що транспортують кисень і вуглекислий газ. Анемія є наслідком одного або декількох наступних процесів: синтезу дефектних еритроцитів, збільшеного руйнування еритроцитів або крововтрати. Залізо необхідно для синтезу гемоглобіну. Дефіцит заліза вважається найбільш поширеною причиною анемії в світі. Окрім того інші причини, які можуть впливають на синтез гемоглобіну чи еритроцитів, або на тривалість життя еритроцитів, можуть викликати анемію. До них належать: дефіцит інших компонентів продуктів харчування (у тому числі фолієвої кислоти, вітаміну B₁₂ і

вітаміну А), гострі та хронічні запальні процеси, паразитарні інфекції, спадкові або набуті порушення. ЗДА проявляється затримкою розумового та моторного розвитку дітей та зниженням працездатності у дорослих (Рис. 1). Тяжкі наслідки ЗДА притаманні дітям перших років життя. Під час вагітності ЗДА може бути причиною перинатальної смерті, недоношеності та низької маси тіла при народженні. ЗДА також негативно впливає на імунні реакції організму.

Таблиця 1

Ступені тяжкості анемії

| Вікова група | Норма | Легкий | Середній | Тяжкий |
|---------------------------------------|-------|---------|----------|--------|
| Діти 6–59 місяців | ≥110 | 100–109 | 70–99 | <70 |
| Діти 5–11 років | ≥115 | 110–114 | 80–109 | <80 |
| Діти 12–14 років | ≥120 | 110–119 | 80–109 | <80 |
| Не вагітні жінки (старше 15 років) | ≥120 | 110–119 | 80–109 | <80 |
| Вагітні жінки | ≥110 | 100–109 | 70–99 | <70 |
| Чоловіки | ≥130 | 110–129 | 80–109 | <80 |

British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011)

Дефіцит заліза являє собою спектр, починаючи від виснаження запасів заліза до залізодефіцитної анемії. При виснаженні запасів заліза, депо заліза (визначається за концентрацією феритину в сироватці крові) зменшується, але кількість циркулюючого та функціонального заліза може бути в нормі. Пацієнти із зниженим рівнем заліза не мають необхідного його запасу в організмі для мобілізувати, якщо організм буде мати потребу в додатковому залізі. При еритропоезі на фоні дефіциту заліза його запаси виснажуються, а в подальшому зменшується рівень транспортного заліза (вимірюється насиченням трансферину); кількість абсорбованого заліза є недостатньою, щоб компенсувати рівень втрат або забезпечити необхідні потреби для розвитку та функцій. На цій стадії, дефіцит заліза обмежує продукцію червоних клітин крові і призводить до збільшення концентрації протопорфірину еритроцитів. При залізодефіцитній анемії – найбільш тяжкій формі дефіциту заліза – відмічається виснаження запасів заліза, зниження рівнів транспортного і функціонального заліза, що призводить до зниження гемоглобіну на додаток до низької концентрації феритину в сироватці крові, низького насичення трансферину і збільшення концентрації протопорфірину еритроцитів.

Анемія визначається як зменшення гемоглобіну менше ніж на 2 стандартних відхиленні від середнього значення для відповідної здорової популяції. Однак існують відмінності в тому, що вважається нормальним значенням для вагітних. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає анемію у вагітних, як зниження концентрації гемоглобіну нижче 110 г/л (ВООЗ, 2001), тоді як за даними великих досліджень серед кавказців визначається діапазон 104–135 г/л на початку третього триместру у жінок, які отримують препарати заліза (Мільман та ін, 2007). У зв'язку з відносним розширенням плазми, що особливо відзначається в другому триместрі, здавалося б розумним прийняти в якості референтного значення (для вагітності старше 12 тижнів) рівень в 105 г/л, як це було запропоновано американським Центром з контролю і профілактики захворювань (CDC) (Dowdle, 1989; Ramsey et al, 2000). Однак існує різниця між нормальними рівнями гемоглобіну в залежності від раси; оптимальний рівень гемоглобіну може бути нижчим серед африканців ніж серед європейців (Garn et al, 1981).

Анемія післяпологового періоду визначається ВООЗ як зниження гемоглобіну нижче 100 г/л.

Рекомендація:

Існує варіації у визначенні нормального рівня гемоглобіну під час вагітності. Рівень ≥ 110 г/л є адекватним для першого триместру і ≥ 105 г/л для другого і третього триместрів (1В).

Анемія післяпологового періоду визначається як $Hb < 100$ г/л (2В).

Система градації якості доказів і сили рекомендацій в цій настанові базуються на методології Шотландської мережі Міжуніверситетських Настанов:

| Рівень | Тип доказу | Рівень рекомендації |
|--------|---|---------------------|
| IA | Метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень чи когортних досліджень | A |
| IB | Принаймні, одне рандомізоване контрольоване випробування або добре проведені когортні дослідження з хорошим дизайном | A |
| IIA | Принаймні одне контрольоване дослідження з хорошим дизайном без рандомізації чи метааналіз досліджень з дизайном випадок-контроль | B |
| IIB | Принаймні одне квазі-експериментальне дослідження або дослідження з дизайном випадок-контроль | B |
| III | Принаймні одне неекспериментальне дослідження (наприклад, описове дослідження) | C |
| IV | Доповідь комітету експертів чи звіти визнаних експертів | C |

WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)

Точка відсічки для гемоглобіну 110 г/л для вагітних жінок була вперше представлена в доповіді 1968 року разом з результатами п'яти досліджень, згаданих раніше. У здорових, з достатніми запасами заліза жінок концентрації гемоглобіну значно змінюється впродовж вагітності, пристосовуючись до збільшення об'єму материнської крові і потреб плода в залізі (3). Концентрації знижуються впродовж першого триместру і, досягнувши своєї нижчої точки в другому триместрі, знову зростають в третьому триместрі вагітності. В даний час, не існує ніяких рекомендацій ВООЗ з використання різних точок відсічки для гемоглобіну в залежності від триместру, але визнано, що під час другого триместру вагітності, концентрації гемоглобіну зменшується приблизно 5 г/л.

Коментар робочої групи: робоча група вважає доцільним в практичній діяльності застосовувати наступні критерії для анемії у вагітних: 110 г/л – для першого і третього триместрів вагітності, 105 г/л – для другого триместру вагітності. Це обумовлено фізіологічним зниженням гемоглобіну у вагітної після 12 тижня вагітності. Але, оскільки пологи передбачають крововтрату, а отже і втрату заліза, то для третього триместру слід розглядати рівень 110 г/л.

UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013)

Наслідки анемії для здоров'я

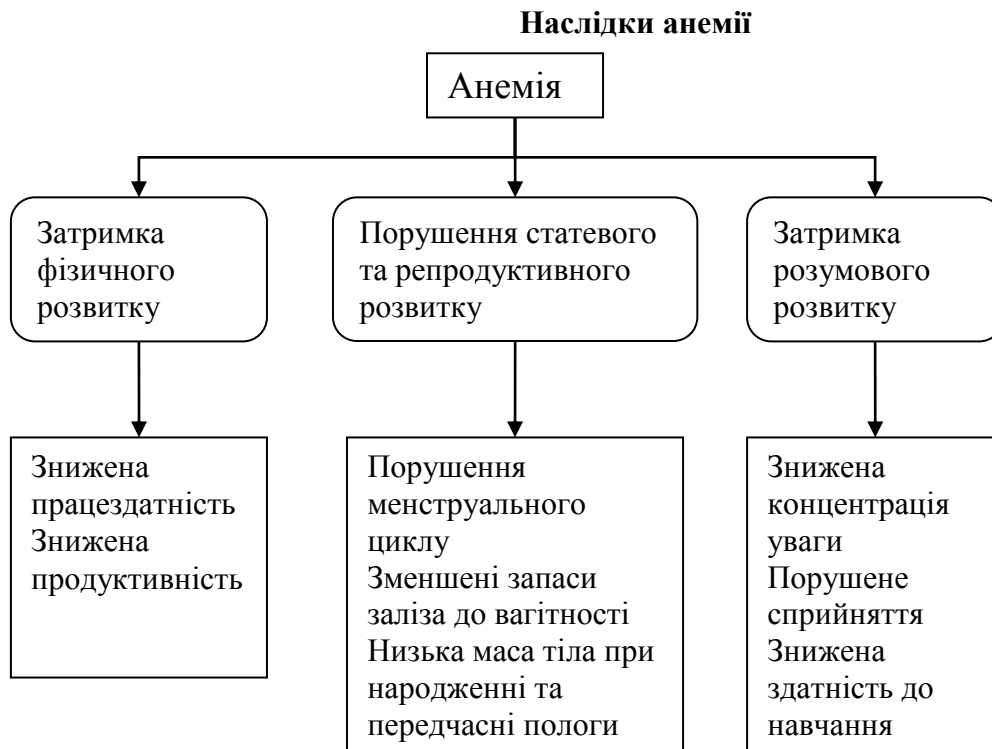
Анемія завдає істотного небажаного впливу на здоров'я людини, а також на соціальний та економічний розвиток. Анемія є другою за поширеністю в світі причиною інвалідності, вона щороку віднімає життя у приблизно 1 мільйону людей, з яких три чверті є мешканцями Африки та Південно-східної Азії.⁸ В показниках втрачених років здорового життя ЗДА є причиною 25 мільйонів років втраченого життя, скоригованого за інвалідністю

(DALY); що становить 2,4% від загальної кількості випадків DALY в усьому світі.⁹ Відповідно до оцінок ВООЗ/Світового банку, ЗДА становить третю за частотою причину DALY серед жінок віком 15–44 роки.^{10,11} Вади фізичного та когнітивного розвитку, обумовлені ЗДА, коштують країнам, що розвиваються, до 4,05 % ВВП на рік, внаслідок чого уповільнюється їх соціальний та економічний розвиток.¹² Якщо означені дані перевести у відсоток від ВВП, то в Індії ці втрати становлять 1,18% ВВП. В абсолютному вираженні ці втрати для Південної Азії сягають надзвичайно великих значень: близько 4,2 млрд. доларів США на рік в Бангладеш, Індії та Пакистані.¹²

У маленьких дітей дефіцит заліза виникає внаслідок збільшеної потреби організму в залізі під час швидкого зростання, яка, в перерахунку на кілограм маси тіла, майже в 10 разів перевищує потребу в залізі організму дорослої людини. До того ж раціон немовлят та дітей молодшого віку часто містить недостатньо біологічно доступного заліза, особливо, після відлучення від грудного вигодовування. У дітей, що страждають на анемію, уповільнюється психомоторний розвиток та погіршуються функціональні характеристики; до того ж, у них спостерігається погіршення координації мовних та моторних навиків, еквівалентні зниженню коефіцієнту розумового розвитку на 5–10 балів.¹³ Хоча уповільнення психомоторного та когнітивного розвитку у окремої дитини може бути незначним і не може розглядатись в якості симптому, як такого, зростає кількість свідчень, що виражений дефіцит заліза може викликати істотні порушення центральної нервової системи (ЦНС), навіть при відсутності анемії. Найбільш вразливі до такого порушення діти в період від 9 до 18 місяців життя. Проте найбільша проблема полягає в тому, що результати деяких досліджень свідчать про незворотність таких порушень у ряді випадків, навіть при відновленні запасу заліза вже на ранньому етапі дефіциту заліза.

Наслідки анемії для жінок є колосальними, оскільки дана патологія несприятливо впливає не лише на їх працездатність, але й на репродуктивну здатність. У жінок дефіцит заліза спостерігається частіше ніж у чоловіків, внаслідок втрати заліза під час менструації та задоволення потреби в залізі плода: в період вагітності потреба жінки в залізі зростає вдвічі порівняно із віковою нормою для жінок. Відповідно до проведеної оцінки, близько 20% від усіх випадків смертей матерів обумовлені анемією; до того ж анемія є частковою причиною 50% від усіх випадків материнської смертності.¹⁴

По-перше, анемія зменшує енергетичні запаси жінки та її працездатність, що, в свою чергу, загрожує безпеці харчування родини та її доходу. По-друге, анемія високого ступеня тяжкості в період вагітності перешкоджає належному постачанню плода киснем, що є причиною порушення нормального внутрішньоутробного розвитку, а в результаті – затримка внутрішньоутробного розвитку, народження мертвого плода, народження дитини із малою масою тіла та загибель новонароджених. Отже, анемія становить головну причину незадовільного наслідку вагітності та пологів в країнах, що розвиваються, оскільки сприяє передчасним пологам, зростанню смертності в перинатальний період та зростанню ризику смерті в пологах або одразу після пологів.



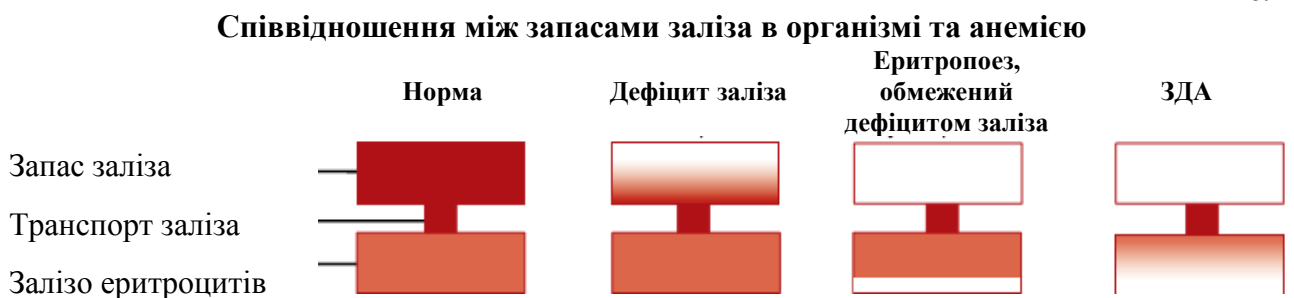
Етіологія анемії

Порушення харчування та інфекційні хвороби є найбільш частими причинами анемії в країнах, що розвиваються, особливо серед найбільш уразливих верств населення (вагітні жінки та діти дошкільного віку). В зв'язку із цим причини анемії можна поділити на такі, що пов'язані із харчуванням і такі, що не пов'язані із ним. Цим самим підкреслюється важливість причин, пов'язаних із харчуванням, як основного фактора анемії.

Дефіцит заліза

Визначення рівня заліза слід розглядати при діагностиці наступних станів: ЗДА; дефіцит заліза без анемії; рівень запасів заліза в організмі при нормальних показниках заліза; перевантаження організму залізом, що може бути причиною ураження органів через дефіцит заліза є результатом довготривалого негативного балансу заліза. ЗДА слід розглядати як найгірший варіант прояву дефіциту заліза.

Рис. 2



Дефіцит заліза негативно впливає на:

- когнітивні функції, поведінку та фізичний розвиток немовлят, дітей дошкільного та шкільного віку;
- імунний статус та захворюваність на інфекційні хвороби у всіх вікових групах;
- використання джерел енергії м'язами, що, в свою чергу, впливає на працездатність та продуктивність підлітків і дорослих усіх вікових груп.

Найбільша потреба в залізі у вагітних жінок – 1,9 мг/1 000 ккал в другому триместрі та 2,7 мг/1 000 ккал в третьому триместрі. Трохи меншою є потреба у немовлят (1,0 мг), дівчат підліткового віку (0,8 мг), хлопчиків підліткового віку (0,6 мг), не вагітних жінок (0,6 мг), дітей дошкільного та шкільного віку (0,4 мг) та чоловіків (0,3 мг).

Причини дефіциту заліза:

- зменшене надходження;
- збільшене виведення з організму;
- збільшена потреба в залізі.

Потреба в залізі збільшується під час активного росту дитини, особливо від 6-ти міс. до 3-х років. У немовлят дефіцит заліза найчастіше є результатом відсутності виключно грудного вигодовування та вживання молочних продуктів, що містять недостатню кількість заліза. Молочні продукти містять недостатню кількість заліза, а продовження грудного чи штучного вигодовування без додаткового введення продуктів прикорму після 6-ти місячного віку часто призводить до дефіциту заліза, якщо дитина не отримує препаратів заліза. Потреба в залізі пропорційно збільшується у недоношених дітей та дітей, народжених із малою масою тіла. У дітей старшого віку причиною ЗДА може бути раціон харчування, що включає лише молочні та зернові страви, та особливості (вподобання) харчування.

Втрата крові під час менструацій та збільшена потреба в залізі впродовж вагітності та лактації є причиною зменшення заліза у жінок. За традиціями, індійська домогосподарка їсть після того, як поїли всі чоловіки та діти. До того ж, в багатьох індійських сім'ях жінки їдять тільки залишки їжі. Отже, не зважаючи на те, що їжа в сім'ї готується для всіх однаково, жінки більш схильні до розвитку ЗДА.

Дефіцит вітамінів

Вітамін В₁₂ необхідний для синтезу еритроцитів, а його дефіцит призводить до розвитку мегалобластної анемії. Раціон з низьким вмістом або відсутністю тваринних білків у поєднанні з порушенням абсорбції, обумовленим паразитарними інвазіями тонкого кишечника, є причиною дефіциту вітаміну В₁₂ та анемії.

Не менш важливою для утворення та визрівання еритроцитів є фолієва кислота. Вона необхідна також і для росту та відновлення клітин. Дефіцит фолатів знижує швидкість синтезу ДНК, наслідком чого є погіршення проліферації клітин, їх загибель в кістковому мозку через аномалії будови. Результатом цього є вкорочений життєвий цикл еритроцитів і розвиток анемії.

Глистяні інвазії

Такі гельмінти як анкілостоми і трематоди спричинюють хронічну втрату крові. Через це втрачається залізо і розвивається анемія. Наявність в кишечнику 40–160 анкілостом (в залежності від вмісту заліза в організмі господаря) стає причиною ЗДА.

Малярія

Малярія, особливо спричинена збудниками *Plasmodium falciparum* або *Plasmodium vivax*, викликає анемію за рахунок руйнування еритроцитів та пригнічення продукції еритроцитів. Знижена продукція еритроцитів є результатом гіпоплазії кісткового мозку внаслідок гострої інфекції. Інвазія *Plasmodium falciparum* є головною причиною тяжкої малярії в регіонах, де вона є ендемічною хворобою. Анемія, що пов'язана із малярією, обумовлює хворобливість та летальність, особливо серед дітей і вагітних жінок, інфікованих *Plasmodium falciparum*. Малярія в період вагітності підвищує ризик розвитку анемії у матерів, мертворожденості, спонтанних абортів, народження дітей із малою масою тіла або загибелі новонароджених.

Серпоподібноклітинна анемія та таласемія

Серпоподібноклітинна анемія – спадкове порушення структури гемоглобіну. Вона є однією з найбільш поширених генетичних хвороб у світі, та призводить до рецидивуючої гемолітичної анемії. Таласемія є однією з основних причин гемоглобінопатій в світі. Вона пов'язана із зниженням або майже відсутністю одного з ланцюгів глобіну в структурі гемоглобіну. Близько 10% пацієнтів з таласемією проживають в Індійському субконтиненті,

а 3,4% є носіями генів таласемії. Щорічно в Індії народжується близько 34 400 немовлят з гемоглобінопатіями.¹

Інфекції та хронічні запальні процеси

Деякі хронічні хвороби, такі як рак, ВІЛ/СНІД, ревматоїдний артрит, хвороба Крона та інші хронічні запальні процеси можуть перешкоджати синтезу еритроцитів, що призводить до хронічної анемії. Також причиною анемії може бути ниркова недостатність.

Таблиця 2

Причини харчової анемії

| Серед дітей |
|--|
| Низький запас заліза при народженні, як наслідок анемії у матері |
| Відсутність виключно грудного вигодовування |
| Завчасне введення неналежного прикорму (результатом чого є зменшення споживання грудного молока, недостатнє надходження заліза та зростання ризику кишкових інфекцій) |
| Запізніле введення належного (із високим вмістом заліза) прикорму |
| Недостатній вміст в раціоні харчування заліза та речовин, що сприяють його засвоєнню, а також низька біологічна доступність заліза, що надходить із продуктів харчування (наприклад залізо в негемовій формі). |
| Збільшена потреба в залізі, обумовлена інтенсивним ростом та розвитком немовлят та дітей молодшого віку |
| Втрата заліза внаслідок паразитарної інвазії (наприклад, малярія, гельмінтози) |
| Погані санітарні умови, споживання небезпечної води та неналежна персональна гігієна |
| Серед жінок |
| Недостатня кількість в раціоні багатих на залізо продуктів та продуктів, що сприяють засвоєнню заліза (продукти із високим вмістом вітаміну С, такі, як цитрусові), а також споживання продуктів, що містять залізо із низькою біологічною доступністю (наприклад, продуктів, що містять залізо в негемовій формі) |
| Надлишкова кількість в раціоні «інгібіторів заліза», особливо одночасне їх споживання із іншими продуктами (наприклад, чаю, кави; продукти із високим вмістом кальцію) |
| Втрата заліза внаслідок менструації |
| Низький запас заліза в ранньому дитинстві, дефіцит заліза в дитячому віці та анемія в підлітковому віці |
| Втрата заліза внаслідок післяпологової кровотечі |
| Підвищена потреба в залізі, обумовлена потребою в ньому тканин, крові та для енергетичного обміну в період вагітності |
| Вагітність в підлітковому віці |
| Численні вагітності із інтервалом, меншим ніж 2 роки |
| Втрата заліза внаслідок паразитарної інвазії (наприклад, малярія, гельмінтози) |
| Погані санітарні умови та споживання небезпечної води |

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

Лише в небагатьох дослідженнях наводиться інформація про поширеність дефіциту заліза або ЗДА серед населення Австралії. За результатами досліджень, проведених в Сідней та Аделаїді, наводяться дані про поширеність ЗДА серед малюків: 1–6% та до 14% серед груп азійського походження.^{11–13} В інших дослідженнях йдеться про поширеність анемії (різної етіології) серед невагітних молодих жінок, що становить 10%,¹⁴ та 11% у вагітних жінок, які не отримували препаратів заліза. Анемія дуже поширена серед корінного населення; відповідно до проведеного дослідження, анемія визначається у 55% жінок та 18% чоловіків Західної Австралії.¹⁶ За даними США 11% чоловіків та 10% жінок у віці понад 65 років страждають на анемію, 20% цих випадків пов'язані із дефіцитом заліза.¹⁷ До інших груп ризику належать донори крові, де поширеність ЗДА серед жінок перевищує 20%.¹⁸

UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013)

Огляд світової проблеми

Відповідно до даних щодо анемії (1993–2005 рр.), наведених у всесвітній базі даних ВООЗ, яка охоплює майже половину популяції світу, поширеність анемії в світі становить близько 25%.² При цьому поширеність анемії в країнах з високим рівнем розвитку становить близько 9%, в той час як в країнах з низьким рівнем розвитку – близько 43%.³ В абсолютних цифрах: на анемію в світі страждає 1,62 мільярда людей; з них: близько 293 млн. дітей дошкільного віку, 56 млн. вагітних жінок та 468 млн. не вагітних жінок.²

Діти і жінки репродуктивного віку належать до групи найбільшого ризику. Відповідно до існуючих даних у світі анемією уражені 47% дітей віком до 5 років, 42% вагітних жінок, а також 30% не вагітних жінок віком 15–49 років.³ Понад 85% проблем абсолютної анемії в Африці та Азії зустрічається серед груп підвищеного ризику. Найбільша кількість постраждалих припадає на Індію (див. Табл. 4).

Вважається, що щорічно анемія призводить до 115 000 летальних випадків серед матерів та 591 000 випадків перинатальної смерті дітей.⁴ Аналіз даних про поширеність цієї патології у світі свідчить про її непропорційний розподіл, з найбільшою частотою в групах із

Таблиця 3

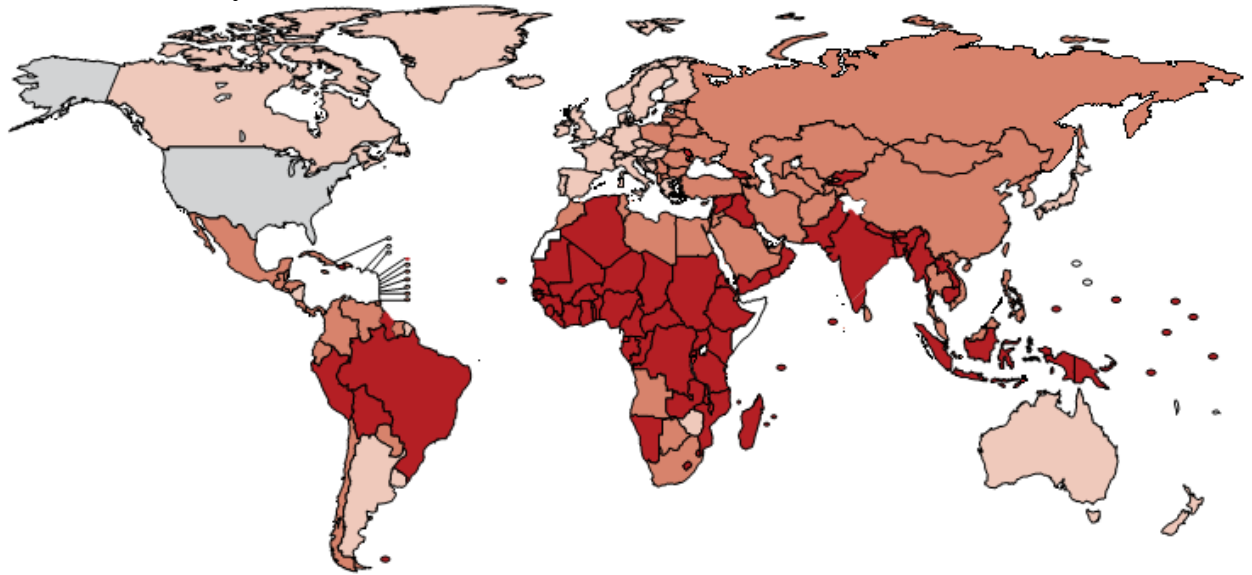
Норми споживання заліза із продуктами харчування, рекомендовані в Австралії *

Рекомендовані норми є вірними для 97,5% населення. Найкращими джерелами заліза є м'ясо (особливо печінка), риба та яйця; іншими гарними джерелами є збагачені залізом зернові продукти, хліб та мука, горіхи та бобові.

| Група | Рекомендоване надходження заліза (мг/добу) |
|---|--|
| Діти | |
| Немовля віком 7–12 місяців | 11 |
| Діти віком 1–3 років | 9 |
| Діти віком 4–8 років | 10 |
| Діти віком 9–13 років | 8 |
| Хлопчики віком 14–18 років | 11 |
| Дівчинки віком 14–18 років | 15 |
| Дорослі | |
| Чоловіки | 8 |
| Жінки віком 18–50 років | 18 |
| Жінки віком >50 років | 8 |
| В період вагітності | 27 |
| В період лактації віком 14–18 років | 10 |
| В період лактації віком >18 років | 9 |
| *Джерело: Еталонні значення продуктів харчування для Австралії та Нової Зеландії, в тому числі рекомендовані норми споживання. Канберра: Національний комітет із охорони здоров'я та медичних досліджень, Міністерство охорони здоров'я та в справах осіб похилого віку Австралії та Міністерство охорони здоров'я Нової Зеландії | |

низьким соціально-економічним статусом, при цьому анемія у матерів прямо пов'язана із анемією у дітей.

Рис. 3 Анемія як проблема охорони здоров'я різних країн: ситуація серед дітей дошкільного віку



Категорія значущості для охорони здоров'я

- Норма (< 5,%)
- Низька (%.0 – 19,9%)
- Помірна (20,0 – 39,9%)
- Висока (> 40,0%)
- Дані відсутні

Джерело: Світова база даних ВООЗ із анемії

Таблиця 4 Поширеність анемії в Індії та країнах ближнього зарубіжжя

| Країна | Відсоток популяції з анемією (гемоглобін<110 г/л) | Ступінь проблеми для системи охорони здоров'я |
|-----------|---|---|
| Бангладеш | 47,0% | Середній |
| Бутан | 80,6% | Середній |
| Індія | 74,3% | Середній |
| Непал | 78,0% | Середній |
| Пакистан | 50,9% | Середній |
| Шрі-Ланка | 29,9% | Легкий |

Джерело: Світова база даних ВООЗ із анемії

Рис. 4

Анемія, як проблема охорони здоров'я різних країн: ситуація серед вагітних жінок

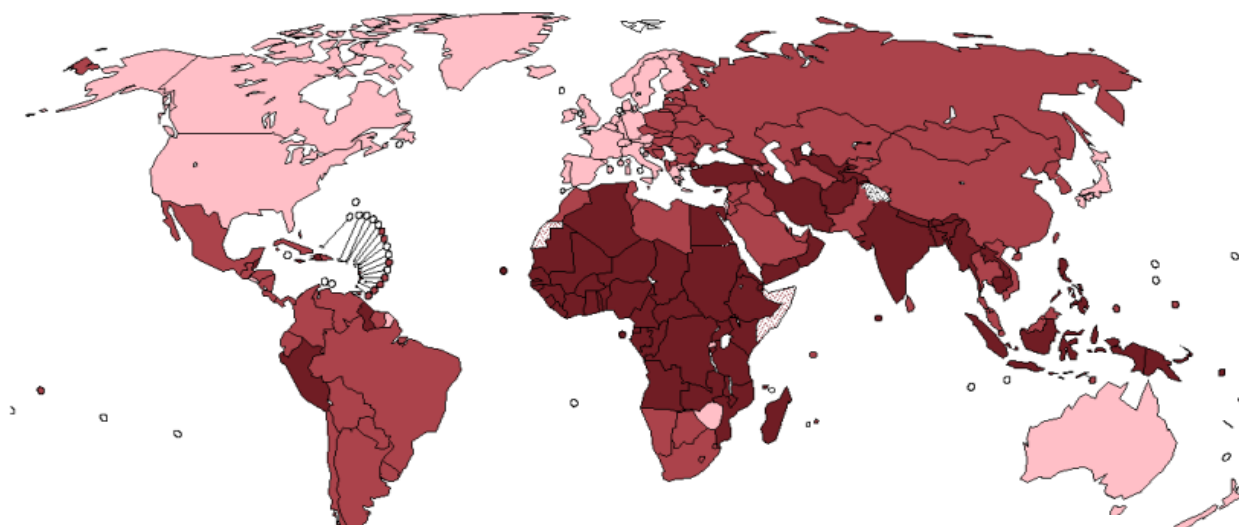
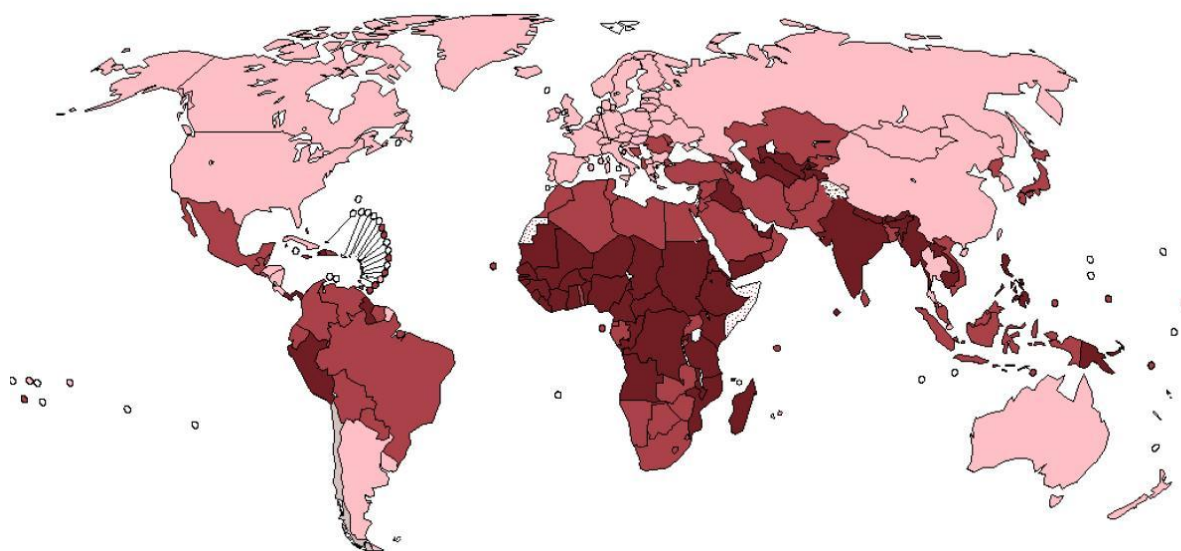


Рис. 5

Анемія, як проблема охорони здоров'я різних країн: ситуація серед невагітних жінок



Категорія значущості для охорони здоров'я

- Норма (< 5,%)
- Низька (0 – 19,9%)
- Помірна (20,0 – 39,9%)
- Висока (> 40,0%)
- Дані відсутні

Джерело: Світова база даних ВООЗ із анемії

Коментар робочої групи: поширеність анемії в Україні представлена в таблиці 5 (згідно з даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України»)

Таблиця 5

Анемії серед населення України

| | Поширеність | | | | Захворюваність | | | | % анемії серед усіх хвороб |
|--|----------------|--------|------------------------------------|---------|----------------|--------|------------------------------------|-------|----------------------------|
| | Абсолютні дані | | На 100 тис. відповідного населення | | Абсолютні дані | | На 100 тис. відповідного населення | | |
| | 2013 | 2014* | 2013 | 2014* | 2013 | 2014* | 2013 | 2014* | |
| Анемії серед всього населення України | | | | | | | | | |
| Хвороби крові та кровотворних органів | 768445 | 681572 | 1693,6 | 1588,6 | 198836 | 178986 | 438,2 | 417,2 | |
| Анемії | 732045 | 650162 | 1613,4 | 1515,4 | 189795 | 171030 | 418,3 | 398,6 | 1,0 |
| у тому числі: залізодефіцитні | 661382 | 588979 | 1 457,7 | 1 372,8 | 171820 | 154756 | 378,7 | 360,7 | 0,9 |
| Анемії серед дорослого населення України | | | | | | | | | |
| Хвороби крові та кровотворних органів | 452331 | 401860 | 1210,0 | 1138,1 | 84127 | 76777 | 225,0 | 217,4 | |
| Анемії | 428512 | 381413 | 1146,3 | 1080,2 | 78518 | 71517 | 210,0 | 202,5 | 0,71 |
| у тому числі: залізодефіцитні | 399750 | 356473 | 1 069,4 | 1 009,6 | 73270 | 66913 | 196,0 | 189,5 | 0,67 |
| Анемії серед дитячого населення України | | | | | | | | | |
| Хвороби крові та кровотворних органів | 316114 | 279712 | 39,6 | 36,8 | 114709 | 102209 | 14,4 | 13,5 | |
| Анемії | 303533 | 268749 | 38,0 | 35,4 | 111277 | 99513 | 13,9 | 13,1 | 2,0 |
| у тому числі: залізодефіцитні | 261632 | 232506 | 32,7 | 30,6 | 98550 | 87843 | 12,3 | 11,6 | 1,7 |

*Показники за 2014 рік розраховані на населення без урахування тимчасово окупованих територій АР Крим та м. Севастополя. До даних включені відомості підконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей.

** Показники на дитяче населення розраховуються на 1000 населення.

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

ДІАГНОСТИКА ТА ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ЗДА

Анемія визначається, як концентрація гемоглобіну нижче референтного діапазону норми (із урахуванням віку, статі та наявності вагітності) лабораторії, якою здійснюється аналіз. Відповідно до визначення ВООЗ, про анемію свідчить концентрація гемоглобіну на рівні, нижчому ніж 130 г/л у чоловіків, 120 г/л у жінок та 110 г/л у вагітних жінок і дітей дошкільного віку.¹⁹

ЗДА слід відрізнити від анемії іншої етіології, оскільки перша асоціюється із порушеннями, для виявлення яких необхідні спеціальні дослідження; лікування ЗДА є простим, безпечним та ефективним. Анемія, для якої характерне зниження середнього клітинного об'єму еритроцитів або зниження середнього вмісту гемоглобіну в клітині, імовірно, обумовлена дефіцитом заліза; дуже важливим є диференційна діагностика для виявлення порушень, обумовлених таласемією, наявність якої повинна бути виключена належними клінічними методами. Стратегію діагностики та лікування ЗДА наведено на *Рис 10*.

У випадку підозри на дефіцит заліза у пацієнта слід проводити визначення статусу заліза в організмі та співвідносити отримані результати з відповідними показниками рівня еритроцитів. В таблиці 10 наведено рекомендації з інтерпретації результатів лабораторних аналізів для визначення статусу заліза в організмі. Рівень феритину в сироватці крові є найбільш доступним для визначення та корисним показником дефіциту заліза.²² У дорослого із анемією вміст феритину на рівні, нижчому ніж 15 г/л є діагностичним критерієм дефіциту заліза, а на рівні 15–30 г/л дає підстави підозрювати наявність такого порушення. Для дітей застосовуються нижчі (від 10 до 12 г/л) порогові значення.^{19,20} Втім феритин є також і білком, вміст якого зростає при гострофазових реакціях, тобто при запальних та інфекційних хворобах, хворобах печінки та злоякісних новоутвореннях. Внаслідок цього можливе хибне трактування підвищеного вмісту феритину у пацієнтів із дефіцитом заліза за наявності таких станів. У осіб похилого віку та пацієнтів із запальними процесами дефіцит заліза можливий при рівні феритину 60–100 г/л.^{23,24} Визначення таких маркерів, як вміст С-реактивного білка, допомагає ідентифікувати наявність запального процесу. Рівень заліза в сироватці крові істотно варіює протягом доби, знижується, як при дефіциті заліза, так і при запальних процесах; означений показник не слід застосовувати для діагностики дефіциту заліза.

Функціональний дефіцит заліза діагностують у випадках, коли всупереч наявності адекватного резерву в організмі, залізо не може бути мобілізоване для еритропоезу, що опосередковано підвищеним рівнем гепсидину. Таке порушення часто спостерігається у пацієнтів із хворобою нирок в термінальній стадії, у яких відповідь на засоби еритропоетичної дії може бути оптимізована при вмісті феритину понад 200 г/мл.²⁵ Функціональний дефіцит заліза може сприяти розвитку анемії у пацієнтів із запальними процесами, такими, як ревматоїдний артрит. Показники відсоткового вмісту гіпохромних еритроцитів та вмісту гемоглобіну в ретикулоцитах (визначення забезпечується деякими автоматизованими гемоаналізаторами) використовуються для оцінки статусу заліза в організмі пацієнтів, які отримують засоби еритропоетичної дії, та є корисними індикаторами функціонального дефіциту заліза.^{26,27}

Додатковим показником вмісту заліза є концентрація розчинних рецепторів трансферину, яка зростає при дефіциті заліза в тканинах, проте означений показник не чутливий до запалення; значення співвідношення (концентрація розчинних рецепторів трансферину)/log та феритину корелює із резервом заліза в організмі.²⁸ Однак можливості визначення вмісту концентрації розчинних рецепторів трансферину обмежені варіабельністю граничних значень при проведенні аналізу різними методами та дуже низькими обсягами проведення досліджень в деяких лабораторіях. Дослідження кісткового мозку залишається золотим стандартом визначення ЗДА в складних випадках, хоча його проведення, як правило, намагаються уникнути. Не виключено, що для оцінки статусу заліза в організмі

буде корисним визначення рівня гепсидину. Якщо діагноз залишається не з'ясованим, лікарям слід звертатись за консультацією до гістологів або інших спеціалістів.

Коментар робочої групи: в західній медичній літературі десятковий логарифм позначається як log.

British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011)

Діагностика ЗДА

Клінічні симптоми та ознаки

Клінічні симптоми та ознаки залізодефіцитної анемії у вагітних, як правило неспецифічні, якщо анемія не тяжка. Втома є найбільш поширеним симптомом. Пацієнти можуть скаржитися на блідість, слабкість, головний біль, серцебиття, запаморочення, задишку і дратівливість. Рідко відмічається спотворений апетит, що проявляється потягом до споживання неїстівного, такого як лід і земля. Залізодефіцитна анемія також може погіршувати регуляцію температури і через це вагітні жінки можуть мати температуру нижчу ніж зазвичай.

Запаси заліза виснажуються перед зниженням гемоглобіну. Оскільки залізо є важливим елементом у всіх клітинах, то симптоми дефіциту заліза можуть проявлятися навіть без анемії. Вони включають: втому, дратівливість, знижену концентрацію і випадіння волосся.

Лабораторна діагностика

Розгорнутий аналіз крові, мазок крові та еритроцитарні індекси

Під час вагітності, зазвичай, проводиться розгорнутий аналіз крові. Він може показати низький рівень гемоглобіну, середній об'єм еритроциту (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середню концентрацію гемоглобіну в об'ємі еритроцитів (MCHC). Мазок крові може підтвердити наявність мікроцитарних гіпохромних еритроцитів і характерними видовженими клітинами. Тим не менше, мікроцитарні, гіпохромні індекси також можуть зустрічатися при гемоглобінопатії. Окрім того, для більш легких випадків дефіциту заліза, MCV, можливо, не нижче нормальних значень.

Деякі аналізатори обчислюють відсоток гіпохромних червоних клітин. Це, як кажуть, чутливий маркер функціонального дефіциту заліза, але це доступно не для всіх аналізаторів. Існує мало даних про використання цього показника у вагітних.

Ці тести оцінюють запаси заліза або адекватність забезпечення залізом тканин.

Феритин сироватки

Феритин сироватки є стабільним глікопротеїном, який точно відображає запаси заліза за відсутності запального процесу. Це лабораторний тест, що в першу чергу стає ненормальним, коли запаси заліза зменшуються; на нього не впливає недавній прийом заліза. Цей тест, як правило, вважається кращим тестом для оцінки залізодефіцитної анемії під час вагітності. Феритин є реагентом гострої фази, тому його рівні будуть зростати при активному інфекційному процесі або запаленні.

Під час вагітності у жінок, з адекватними запасами заліза на час зачаття, концентрація феритину в сироватці крові спочатку зростає, а потім поступово зменшується (32-й тиждень) до 50% від вихідного рівня (до вагітності). Це пов'язано із гемодилуцією і мобілізацією заліза. Рівень поступово збільшується в третьому триместрі (Asif et al, 2007). Навіть якщо рівень феритину може залежати від розведеної плазми на пізніх термінах вагітності, концентрація нижче 15 мкг/л вказує на виснаження заліза під час всіх стадій вагітності. У жінок репродуктивного віку, рівень <15 мкг/л показав специфічність 98% і чутливість 75% для дефіциту заліза, який визначався за рівнем заліза непофарбованого кісткового мозку (Hallberg et al, 1993). Існує безліч рівнів для лікування, що вказані в різних дослідженнях, але в цілому, лікування слід розглядати, коли рівні феритину в сироватці крові опускається нижче 30 мкг/л, що вказує на раннє виснаження запасів заліза, яке буде посилюватися, якщо не лікувати. Van den Broek та ін. виявили, що феритин сироватки крові єдиний кращий

індикатор запасів заліза за умови використання точки відсічки в 30 мг/л, з чутливістю 90% і специфічністю 85% (van den Broek et al, 1998). Одночасно визначення С-реактивного (якщо є потреба) білка може бути корисним в інтерпретації більш високих рівнів. Концентрація С-реактивного білка, здається, є незалежною від вагітності і гестаційного віку, хоча деякі дослідження описують помірне збільшення.

Залізо сироватки та загальна залізовв'язувальна здатність

Залізо сироватки і загальна залізовв'язувальна здатність є ненадійними показниками наявності заліза в тканинах через широке коливання рівнів, що пов'язане із нещодавнім прийомом заліза, добовим ритмом та іншими факторами, такими як інфекції. Рівні насичення трансферину коливаються через добові коливання заліза сироватки і залежить від стану харчування (Adams et al, 2007). Це може призводити до відсутності чутливості і специфічності.

Цинк-протопорфірин

Цинк-протопорфірин збільшується, коли зменшується доступність заліза, при цьому цинк замість заліза включається в кільця протопорфірину. Це дає уявлення про наявність заліза в тканини. Цинк-протопорфірин сироватка має перевагу в тому, що не залежить від ділюції плазми; рівні збільшуються в третьому триместрі вагітності. Він залежить від запального та інфекційного процесів, хоча меншою мірою, ніж феритин сироватки. Цинк-протопорфірин червоних клітин крові має велику чутливість та специфічність для виснаження запасів заліза (Schifman in, 1989); рідко використовується.

Розчинні рецептори трансферину (sTfR)

В публікаціях повідомляється, що визначення розчинних рецепторів трансферину є чутливим показником забезпечення тканин залізом; цей показник не є реагентом гострої фази (Choi et al, 2000). Рецептор трансферину – трансмембранний білок, який транспортує залізо в клітку. Циркуючі концентрації розчинних рецепторів трансферину пропорційні клітинній експресії мембрано-зв'язаних рецепторів трансферину і, отже, дає точну оцінку дефіциту заліза. Існують невеликі відмінності на ранніх стадіях виснаження запасів заліза, але як тільки дефіцит заліза встановлено, концентрація розчинних рецепторів трансферину зростає прямо пропорційно до загальної концентрації рецептора трансферину. Тим не менш, цей тест дорогий, що обмежує його загальнодоступність. Існує мало даних про його використання під час вагітності.

Гемоглобін ретикулоцитів та ретикулоцити

Дефіцит заліза спричиняє зниження числа ретикулоцитів і концентрації гемоглобіну ретикулоцитів. Використання автоматизованої техніки проточної цитометрії, дозволяє надзвичайно рано вимірювати параметри ретикулоцитів. Це дозволяє зібрати об'єктивну інформацію щодо еритропоетичної активності при анемії. Це тест не широко доступний; немає ніяких даних щодо його застосування під час вагітності.

Залізо кісткового мозку

Пофарбовані зразки кісткового мозку (для визначення заліза) вважається золотим стандартом для оцінки запасів заліза. Однак, цей тест явно занадто інвазивний і не практичний для загала, окрім найскладніших випадків під час вагітності, де основна причина(-и) анемії не можуть бути ідентифіковані за допомогою простих засобів.

Пробне лікування препаратами заліза

Пробне лікування препаратами заліза одночасно виступає діагностичним та лікувальним методом. Якщо пацієнту відомо, що у нього є гемоглобінопатія, то в першу чергу повинен бути визначений феритин; в інших випадках мікроцітарну або нормоцітарну анемію слід вважати спричиненою дефіцитом заліза, до тих пір, поки не доведено іншого. З точки зору економічних і часових витрат оцінка відповіді на препарати заліза є ефективним методом. Зростання гемоглобіну через 2 тижні підтверджує дефіцит заліза. Якщо статус гемоглобінопатії невідомий, то, поки виконується обстеження (скринінг), доцільно розпочати лікування препаратами заліза. Скринінг повинен проводитися відразу, у відповідності з національними настановами щодо програм скринінгу таласемії і

серповидних клітин (NHS). Тяжка анемія може впливати на результати обстеження на гемоглобінопатію; скороченням HbA2 до 0,5%, не є підставою для затримки (Ryan et al, 2010). Обов'язковою умовою є ефективна система перегляду результатів. Якщо не було ніякого збільшення гемоглобіну на другому тижні, пацієнтку слід направити в заклад, що надає вторинну медичну допомогу з метою розглянути інші причини анемії, такі як дефіцит фолієвої кислоти.

Рекомендації

Пробне лікування препаратами заліза слід розглядати в якості першої лінії діагностики для нормоцитарної або мікроцитарної анемії. Збільшення гемоглобіну має бути продемонстровано на 2-му тижні; в іншому випадку необхідно проводити подальше обстеження (1B).

Ферритин сироватки повинен перевірятися перед початком лікування препаратами заліза у пацієнтів з відомою гемоглобінопатією (1B).

Анемізованим жінкам з невідомим статусом гемоглобінопатії повинно бути запропоновано пробне лікування препаратами заліза (1B); скринінг гемоглобінопатії повинен бути зроблений негайно у відповідності з національними настановами щодо програм скринінгу таласемії і серповидних клітин (NHS) (1A), але з усвідомленням того, що дефіцит заліза може викликати деякий відсоток зниження гемоглобіну A2.

Рівень феритину в сироватці є найбільш корисним і легко доступним параметром для оцінки дефіциту заліза. Рівні нижче 15 мкг/л є діагностичними для встановленого дефіциту заліза. Рівень нижче 30 мкг/л при вагітності є показанням для лікування (2A).

Показники цинк-протопорфірину або розчинних рецепторів трансферину можуть бути корисними доповненнями там, де дозволяють можливості. Коли запальні або інфекційні процеси підозрюються/мають місце, рівні С-реактивного білка в сироватці крові можуть сприяти оцінці (2B).

Клінічна настанова лікарні Короля Едуарда (м. Перт, Західна Австралія)

Ключові моменти

1. Всі жінки повинні розглядатися для скринінгового обстеження на анемію:
 - a. в першому триместрі (при встановленні на облік);
 - b. повторно між 24 та 28 тижнями вагітності;
 - c. на 36 тижні вагітності.
2. Розгорнутий аналіз крові повинен бути проведений після 2–8 тижнів від початку лікування (залежить від вагітності) для оцінки відповіді та комплаєнса на лікування пероральними препаратами заліза.
3. ЗДА в більшості випадків діагностується на підставі розгорнутого аналізу крові і рівнів феритину сироватки. Не використовуйте тільки залізо сироватки, чи тільки феритин сироватки, для діагностики ЗДА.⁹ NB: рівень феритину підвищений при активному інфекційному процесі або запаленні. В цих випадках одночасне визначення С-реактивного білка допоможе інтерпретувати рівні феритину.⁶
4. Консультуйтеся з гематологом щодо діагностики та лікування ЗДА у жінок з відомими гемоглобінопатіями. Ферритин сироватки повинен перевірятися перед початком лікування препаратами заліза у разі, якщо відомо про наявність гемоглобінопатії.⁶
5. Пероральні препарати заліза, якщо приймати їх у відповідних дозах впродовж достатнього часу, є ефективними засобами лікування першої лінії для більшості вагітних жінок.^{2,6,7,8,9}

6. Якщо жінки не відповідають на лікування препаратами заліза подальше обстеження має бути спрямоване на виявлення мальабсорбції, відсутність комплаєнсу, супутні хвороби¹⁰ або перегляд діагнозу.¹⁰
7. Парентеральні (внутрішньом'язові або внутрішньовенні) препарати заліза підвищують гематологічну відповідь порівнянно з препаратами перорального заліза, але недостатньо даних щодо побічних ефектів, наприклад тяжких алергічних реакцій або венозного тромбозу.⁴
8. Внутрішньовенний препарат полімальтозного комплексу заліза – ефективна альтернатива пероральним препаратам впродовж другого або третього триместру (тільки для лікування ЗДА). Внутрішньовенні препарати заліза мають використовуватися тільки у жінок, які не реагують на пероральні препарати заліза з підтвердженою ЗДА або у тих, кому потрібно швидко відновити запаси заліза.
9. Тип, доза і частота прийому препаратів заліза для лікування ЗДА повинні бути задокументовані в медичній документації – MR 220 «Pregnancy Health Record».
10. Під час кожного допологового візиту всіх жінок, які отримують препарати заліза, слід контролювати на дотримання схеми лікування і наявність побічних ефектів.
11. Щоб запобігти розвитку анемії, вагітні жінки з нормальним гемоглобіном і рівнем феритину менше 30 мкг/л повинні розпочати отримувати пероральні препарати заліза. Дозу 65 мг елементарного заліза слід приймати один раз на день.⁶

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ ДЛЯ АНЕМІЗОВАНИХ ВАГІТНИХ

Будь ласка, зверніть увагу, що деякі лабораторії при інтерпретації результатів наводять значення для невагітних дорослих. Використовуйте референтні значення, що наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

| Результат показника | Інтерпретація | Додаткова інформація |
|--|--|--|
| Гемоглобін <110 г/л (1-й і 3-й триместри) | Анемія у вагітної. ² | Критерії CDC для анемії: • Гемоглобін <110 г/л для першого і третього триместру • Гемоглобін <105 г/л для другого триместру |
| Гемоглобін <105 г/л (2-й триместр) | Анемія у вагітної. ² | |
| Гемоглобін <110 г/л (після пологів) | Анемія післяпологового періоду. ² | |
| Рівень феритину ² : <30 мкг/л <15 мкг/л | Свідчить про знижений рівень заліза – наприклад знижені або відсутні запаси заліза. ³ Свідчить про виснаження запасів заліза. ³ | Підвищені рівні феритину також зустрічаються при запалених та інфекційних процесах, ураженні печінки, злоякісних новоутвореннях, ⁹ при інтоксикації свинцем. ² |
| Середній об'єм еритроцита (MCV) | Знижений MCV свідчить про малий розмір клітин (мікроцитоз) і асоційований із ЗДА. ⁹ Збільшений MCV асоційований із фолієводефіцитною та В ₁₂ -дефіцитною анеміями | Потрібно оцінювати ризик гемоглобінопатії і виключати її. ^{6,9} MCV може бути нормальним на ранніх стадіях ЗДА, або при поєднанні із фолієводефіцитною чи В ₁₂ -дефіцитною анемією |
| Трансферин чи загальна залізо зв'язувальна здатність | Підвищені рівні асоційовані із ЗДА. Нормальні рівні – мала таласемія. ⁹ | На ранніх стадіях ЗДА можуть зустрічатися нормальні значення |
| Насичення | Знижені рівні асоційовані із | |

| Результат показника | Інтерпретація | Додаткова інформація |
|-----------------------------------|---|--|
| трансферину | ЗДА. Нормальні або високі рівні асоційовані з малою таласемією. ⁹ | |
| Залізо сироватки | Знижені рівні асоційовані із ЗДА. Нормальні рівні – мала таласемія. ⁹ | |
| Вітамін В ₁₂ сироватки | Рівні нижче 200 пмоль/л вказують на В ₁₂ -дефіцитну анемію | |
| Фолати сироватки | Рівні <7 нмоль/л вказують на фолієводефіцитну анемію | Тяжкий дефіцит фолієвої кислоти під час вагітності може призвести до мегалобластної анемії. ¹⁰ Багатоплідна вагітність збільшує потребу у фолієвій кислоті. Алкоголь і деякі лікарські препарати можуть заважати абсорбції, наприклад, протисудомні і сульфаніламідні. ¹³ |

ВИЗНАЧЕННЯ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ

В контексті ведення пацієток із залізодефіцитною анемією в лікарні Короля Едуарда використовуються наступні визначення анемії:

- гемоглобін менше 110 г/л в першому і третьому триместрі;
- гемоглобін менше 105 г/л в другому триместрі.

Легкий ступінь залізодефіцитної анемії: гемоглобін 90–105 г/л в 2^{му} триместрі, 90-109 г/л в 1^{му} і 3^{му} триместрі.¹⁴

Більш тяжкий дефіцит заліза може призвести до більш значної анемії (гемоглобін менше 90 г/л).^{2,14}

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

Рекомендований алгоритм діагностики та лікування ЗДА наведено на *Рис 10*. В усіх випадках повинна бути діагностована першопричина анемії. У чоловіків та жінок постклімактеричного віку дуже важливо проводити обстеження для виявлення можливих доброякісних або злоякісних уражень шлунково-кишкового тракту, запальних процесів (наприклад, запалення кишечнику) та пептичної виразки. Пацієнтів із ЗДА також необхідно обстежувати щодо виявлення можливої целиакції.^{4,29}

Дієтотерапія

Збільшення споживання заліза із харчовими продуктами є недостатнім для лікування ЗДА. Для цього необхідно застосовувати препарати заліза у великих дозах (*Табл. 9*). Тим не менш, збільшення надходження заліза та оптимізація його абсорбції за рахунок мінімізації факторів, що її пригнічують, та зростання сприятливих факторів є корисним в якості засобу профілактики рецидиву дефіциту заліза. Рекомендовані дози споживання заліза, із урахуванням віку, наведено в *Табл. 3*.

British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2011)

Медичні втручання

Анамнез

Дієти із низьким вмістом заліза зустрічаються часто. Щоб запідозрити недостатнє надходження заліза із продуктами харчування повинен бути забраний дієтичний анамнез. Використання аспірину та інших нестероїдних протизапальних препаратів повинно бути відмічено. Використання цих препаратів повинно бути припинене в тих випадках, коли клінічні показання незначні або існують інші варіанти. В сімейному анамнезі слід шукати ЗДА (може вказувати на спадкові розлади абсорбції заліза²³), гематологічні порушення (наприклад, таласемію), телеангіоектазії і порушення зсідання крові. Повинні бути з'ясовані питання донорства крові або будь-якого іншого джерела крововтрати. Наявність одного або декількох з цих факторів в анамнезі не повинно, як правило, перешкоджати подальшому обстеженню. Слід з'ясувати наявність в сімейному анамнезі раку ободової і прямої кишки – наявність одного хворого родича першої лінії спорідненості віком до 50 років або наявність двох хворих родичів першої лінії спорідненості. Попередньо зібраний анамнез ЗДА може змінити порядок або доречності проведення тестів, особливо якщо він давній.

Обстеження

Обстеження, як правило, мало сприяє але може виявити відповідні ознаки рідкісних причин гастроінтестинальної втрати крові з боку черевної порожнини або шкіри (наприклад, синдром Пейтца-Єгерса та спадкова геморагічна телеангіектазія). Ректальне дослідження рідко сприяє діагностиці у пацієнтів з ЗДА і, за відсутності таких симптомів, як кровотеча з прямої кишки і тенезми, може бути відкладено до проведення колоноскопії, якщо тільки не буде значної затримки. Обстеження сечі на наявність крові рекомендується проводити у всіх пацієнтів із ЗДА (В); приблизно у 1% пацієнтів з ЗДА може бути виявлено злоякісне утворення нирок.⁹ Анемія зустрічається приблизно у третини пацієнтів з нирково-клітинним раком.²⁴ Це пов'язано з гематурією та осадженням гемосидерину в пухлині. Якщо виявлено гематурію, рекомендується подальше УЗД обстеження ниркового тракту, з подальшою внутрішньовенною урографією та/або комп'ютерною томографією за необхідності.

Обстеження верхнього та нижнього відділу шлунково-кишкового тракту

Обстеження верхнього та нижнього відділу шлунково-кишкового тракту має розглядатися для всіх жінок в постменопаузальному періоді і всіх чоловіків з підтвердженим діагнозом ЗДА якщо в анамнезі відсутня значна крововтрата не з шлунково-кишкового тракту. За відсутності характерних симптомів (які є ненадійними), порядок обстеження визначається місцевими ресурсами, при цьому всі пацієнти повинні бути обстежені (серологія) на целиакію (В) – див. далі. Якщо езофагогастроуденоскопія виконується в якості вихідного обстеження шлунково-кишкового тракту, то тільки у разі виявлення раку шлунка або целиакії, як описано нижче, не потрібно обстежувати нижній відділ шлунково-кишкового тракту (В). Зокрема, езофагіт, ерозії і виразкова хвороба не повинні розцінюватися в якості причини ЗДА до тих пір, поки не буде проведено обстеження нижнього відділу шлунково-кишкового тракту. Якщо серологічний тест на целиакію був позитивним або не виконувався, то повинна бути виконана біопсія тонкої кишки при проведенні езофагогастроуденоскопії. Колоноскопія має такі переваги порівняно з радіологічним методом: дозволяє провести біопсію уражених ділянок, провести лікування аденом, ідентифікувати поверхневу патологію, таку як ангіодисплазія та ураження нестероїдними протизапальними препаратами. Виконання гастроскопії і колоноскопії на тому ж візиті прискорює обстеження і економить час, як для лікарні так і для пацієнта, оскільки для проведення ендоскопії потрібен один лише один візит. В тих випадках, де колоноскопія протипоказана, рентгенологічний метод є альтернативою. Чутливість комп'ютерної томографії товстого кишечника для уражень розміром >10 мм більше ніж 90%.²⁵ Барієва клізма менш надійна, але досі залишається корисним методом,²⁶ якщо колоноскопія або комп'ютерна томографія товстого кишечника не доступні.

British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2005)

Обстеження верхнього та нижнього відділів шлунково-кишкового тракту

У випадку підтвердженої ЗДА, проведення обстеження верхнього та нижнього відділів шлунково-кишкового тракту для виявлення джерела кровотечі повинно бути розглянуто для всіх жінок в постменопаузальному періоді та чоловіків за умови відсутності значної втрати крові з інших джерел. При відсутності характерних симптомів (які не належать до надійних критеріїв встановлення діагнозу) порядок обстеження визначається з урахуванням місцевих ресурсів. Доцільність обстеження пацієнтів з наявною тяжкою супутньою патологією чи з урахуванням інших причин (в деяких випадках похилий вік), особливо якщо результат не буде мати впливу на ведення пацієнта, повинно бути ретельно обговорене (якщо це можливо) з пацієнтами та особами, які здійснюють догляд.

Всі пацієнти повинні бути обстежені на целиакию (В)*. В ідеалі повинно бути проведено серологічне обстеження на целиакию (анти-ендомізіальні антитіла чи антитіла до тканинної трансглютамінази). Якщо отримано негативні результати серологічного обстеження на целиакию, то не повинна проводитися біопсія тонкого кишечнику, при проведенні езофагогастроуденоскопії, при умові, що немає інших симптомів чи ознак, що свідчили б на користь целиакії як найбільш імовірного діагнозу (В). Якщо отримано позитивні результати серологічного обстеження на целиакию, то діагноз целиакії більш імовірний і повинен бути підтверджений гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу тонкого кишечнику. Подальше обстеження шлунково-кишкового тракту (в тому числі колоноскопія) не є необхідними в даній ситуації. Однак, ризик розвитку злоякісного процесу шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з целиакиєю більший.²⁵ Тому рекомендується проводити обстеження верхнього та нижнього відділу шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ЗДА, які лікуються від целиакії.

Обстеження верхнього та нижнього відділу шлунково-кишкового тракту повинно починатися з проведення езофагогастроуденоскопії. І тільки, якщо при проведенні цього дослідження підтвердиться рак шлунка чи целиакія, можна не проводити обстеження нижнього відділу шлунково-кишкового тракту (В).

У випадку наявності езофагіту, ерозій чи пептичної виразки це не повинно розцінюватися в якості причини розвитку ЗДА до тих пір, поки не буде обстежений нижній відділ шлунково-кишкового тракту. Якщо було отримано позитивні результати серологічного обстеження на целиакию, або обстеження не було проведено, то під час проведення езофагогастроуденоскопії потрібно проводити забір матеріалу тонкого кишечнику (біопсія) для проведення гістологічного обстеження.

Проведення колоноскопії (можливо навіть в день проведення езофагогастроуденоскопії) має переваги в тім, що цей метод дозволяє виявити ангіодисплазію і провести біопсію ураженої ділянки. Однак іригоскопія з подвійним контрастуванням барієм є альтернативним методом,^{26,27} з чи без проведення ректороманоскопії,^{26,28} особливо, якщо ресурси для проведення колоноскопії обмежені чи відсутні.

Подальше обстеження

Окрім того, безпосередня візуалізація тонкого кишечнику, імовірно, не потрібна, якщо ЗДА не залежить від переливань крові (В)³⁷. Дослідження показали, що такий підхід буде безпечним^{26,29} за умови, що проводиться корекція харчової недостатності, припинено прийом нестероїдних протизапальних засобів та концентрація гемоглобіну контролюється. Однак,

* В настанові «British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2005)» якість доказів щодо рекомендацій базується на наступному: рівень А – базується на мета-аналізі або на великому рандомізованому контрольованому дослідженні; рівень В – базується на доказах доброї якості, отриманих в результаті проведення маленьких чи нерандомізованих досліджень; рівень С – базується на думках спеціалістів.

якщо ЗДА залежить від переливань крові, ендоскопія може бути корисною для виявлення та лікування ангіодисплазії.^{30,31} При цьому може здійснюватися капсульна відеоендоскопія, діагностична точність якої становить 40–55%^{32,33}. Більшість уражень, що виявляються за допомогою як ендоскопії так і за допомогою капсульної відеоендоскопії знаходяться в межах досягнення гастроскопа, тому перед цією процедурою повинно розглядатися проведення езофагогастроуденоскопії. Проведення рентгенологічного чи радіоізотопного дослідження тонкого кишечника не доцільно, окрім випадків, коли історія хвороби містить дані, що можуть свідчити про наявність хвороби Крона.⁵

Колонізація *Helicobacter Pylori* може стати причиною погіршення засвоєння заліза чи збільшення його втрат, внаслідок чого призвести до дефіциту заліза чи ЗДА.³⁴⁻³⁶ За даними деяких невеликих досліджень можна зробити припущення, що ерадикація *H. Pylori* призводить до регресії анемії.³⁷ У разі отримання нормальних даних за результатами проведених езофагогастроуденоскопії та колоноскопії слід шукати *H. Pylori* та проводити ерадикацію у разі виявлення цієї інфекції (С).

Ангіографія мезентеріальних судин має обмежене застосування, але може мати значення у випадку ЗДА, залежної від гемотрансфузій. Цей метод дослідження допомагає виявляти судинні мальформації. Таким же чином діагностична лапаротомія з одночасним проведенням ендоскопії може розглядатися у випадках, коли було отримано суперечливі результати обстеження.

Інші дослідження, в тому числі звичайні обстеження печінки та нирок, а також дослідження зсідальної функції крові не мають діагностичної цінності, якщо тільки історія хвороби не наводить на думку про системну хворобу.³ Дослідження випорожнень на приховану кров не надає ніякої користі в з'ясуванні причин ЗДА (В), оскільки є нечутливим та неспецифічним методом.^{4,38,39}

British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2011)

Скринінг та подальше обстеження целиакії

В ідеалі повинно бути проведено серологічне обстеження на целиакію – антитіла до тканинної трансглутамінази²⁷ або антитіла до ендомізію, якщо тестування на антитіла до тканинної трансглутамінази недоступне. Якщо такого дослідження не проводилось або якщо результат недоступний, то повинна бути виконана біопсія дванадцятипалої кишки. У разі негативного серологічного результату на целиакію біопсія тонкого кишечника не повинна проводитися під час езофагогастроуденоскопії, якщо відсутні інші ознаки, такі як діарея, що свідчить на користь целиакії (В). Претестова імовірність целиакії у пацієнтів із ЗДА близько 5%. Негативне відношення правдоподібності для тесту на антитіла до тканинної трансглутамінази з використанням рекомбінантної тканинної трансглутамінази людини складає 0,06.²⁷ Таким чином, якщо тест на антитіла до тканинної трансглутамінази є негативним, то післятестова імовірність целиакії складає 0,3%, що менше, ніж у загальній популяції. Це означає, що зразки для біопсії дванадцятипалої кишки потрібно отримати від близько 330 пацієнтів з негативним результатом на антитіла до тканинної трансглутамінази, щоб виявити одного додаткового пацієнта з целиакію. За оцінками, додаткові витрати на це будуть складати £ 35 000. Якщо результати серологічного тесту на целиакію позитивні, то, швидше за все, діагноз целиакії більш імовірний і повинен бути підтверджений біопсією тонкої кишки. Хоча було рекомендовано одночасне тестування на дефіцит IgA, який зустрічається у 2% пацієнтів з целиакію, ми не вважаємо це за необхідне рутинне обстеження, тому що це незначно змінює післятестову імовірність целиакії у пацієнтів з негативним результатом на антитіла до тканинної трансглутамінази (змінюється від 0,3% до 0,2%, що не є клінічно значущим). Тим не менш, це слід розглянути,²⁸ якщо отримано низькі значення оптичної щільності в аналізі на IgA до тканинної трансглутамінази.

Якщо діагностовано целиакію, подальше обстеження шлунково-кишкового тракту, як правило, не потрібне. Тим не менш, довічний ризик розвитку малігнізації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з целиакію трохи збільшується,²⁹ зокрема, впродовж 1-го року

після встановлення діагнозу. Колоноскопія повинна бути розглянута, якщо існує додатковий ризик – наприклад, якщо вік старше 50 років, або якщо в сімейному анамнезі є колоректальний рак. Якщо ЗДА розвивається у пацієнта, який лікується від целиакії, рекомендовано обстежувати верхній і нижній відділ шлунково-кишкового тракту пацієнтам віком старше 50 років за відсутності іншої очевидної причини анемії. У рідкісних випадках у пацієнтів з позитивним серологічним обстеженням на целиакію зустрічаються нормальні результати гістологічного обстеження тонкого кишечника. В таких випадках ми рекомендуємо обстежувати пацієнта так, як у разі негативного результату серологічного обстеження на целиакію.

Подальше обстеження

Як правило немає потреби в проведенні візуалізуючих методів обстеження тонкої кишки, якщо тільки немає неадекватної реакції на лікування препаратами заліза або стан пацієнта не залежить від гемотрансфузій (Б).^{3,7} Подальші дослідження показали, що такий підхід є досить надійним^{26,30,31} за умови, що харчова недостатність коригується, прийом нестероїдних протизапальних препаратів був зупинений, а концентрація гемоглобіну моніториться.

Відеокапсульна ендоскопія або ентероскопія може бути корисною для виявлення ангіодисплазії, хвороби Крона і неоплазій тонкої кишки у пацієнтів з неадекватною відповіддю.^{32,33} Відеокапсульна ендоскопія в цих умовах має діагностичну точність 40–55%.^{32–34} Тим не менш, це інколи призводить до сприятливого подальшого втручання.³⁵ Багато ушкоджень, виявляються як ентероскопією так і відеокапсульною ендоскопією в межах досяжності в гастроскопію. Повторна езофагогастроуденоскопія повинна розглядатися перед проведенням цих методів обстеження. Ураження, що кровлять, виявлені відеокапсульною ендоскопією можуть піддаватися лікуванню двобалонною ентероскопією. Тим не менш, переваги цих методів лікування після проведення нормальної відеокапсульної ендоскопії в контексті ЗДА не доведено.

Візуалізуючі методи обстеження тонкої кишки (магнітно-резонансна томографія з високою клізмою, комп'ютерна томографія тонкого кишечника або обстеження з барієм) також повинні розглядатися у пацієнтів із симптомами, що вказують на патологію тонкого кишечника, із залежною від гемотрансфузій ЗДА, із швидким рецидивом анемії після нормалізації концентрації гемоглобіну. Тим не менш, багато малих ушкоджень кишечника, які спричиняють безсимптомну анемію є (або майже є) плоскими і локалізуються в слизовій оболонці. Обстеження більшої частини тонкого кишечника відеокапсульною ендоскопією є ефективним тільки при виявленні масових пошкоджень. Комп'ютерна томографія має додаткову перевагу, що дозволяє виявити позакишкову патологію, таку як пухлини нирок і лімфоми.

Колонізація *Helicobacter Pylori* може погіршити засвоєння заліза і збільшити його втрату, що може спричинити дефіцит заліза і ЗДА.^{36–39} Ерадикація *H.pylori*, здається, сприяє регресу анемії за даними поодиноких звітів і невеликий досліджень.⁴⁰ *H.pylori* слід виявляти неінвазивними методами дослідження, якщо ЗДА зберігається або повторюється після нормальних результатів езофагогастроуденоскопії, колоноскопії та ерадикації, якщо вона проводилася (С). Уреазний тест біоптатів, взятих при проведенні гастроскопії (початкове обстеження) є альтернативним підходом.

Аутоімунний гастрит був визначений в якості потенційної причини ЗДА у чверті випадків,^{41,42} але, незважаючи на інтерес, його діагностика в даний час не представляє практичної цінності.

Лямблії час від часу були знайдені в ході обстеження ЗДА. Якщо клінічні випадки асоційовані з діареєю, то зразки біопсії тонкого кишечника в будь-якому випадку мають бути отримані. Це може допомогти діагностувати причину. В тих випадках, коли підозрюється лямбліоз, то випороження повинні бути обстежені методом ELISA, навіть якщо гістологія зразків біопсії дванадцятипалої кишки дала негативний результат.

Радіологічні методи візуалізації мезентеріальних судин мають обмежене

застосування, але можуть мати значення у випадках залежної від гемотрансфузій ЗДА для демонстрації судинних вад розвитку або іншої прихованої патології. Так само, діагностична лапаротомія з інтраопераційною ентероскопією рідко потрібна у випадках встановлення діагнозу іншими методами дослідженнями. Немає доказів щоб рекомендувати метод обстеження з міченими еритроцитами або сканування дивертикулу Меккеля у пацієнтів з ЗДА.

Інші втручання, в тому числі рутинна оцінка стану печінки, нирок і зсідання крові не мають діагностичного значення, якщо анамнез не вказує на системну хворобу.³ Обстеження на приховану кров у випорожненнях не приносить ніякої користі в контексті обстеженні пацієнтів із ЗДА (В); є нечутливим і неспецифічним методом обстеження.^{4, 43, 44}

Коментар робочої групи: однією із причин залізодефіцитної анемії виступають аномальні маткові кровотечі. Згідно із даними Національного консенсусу щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами (Асоціація гінекологів-ендокринологів України – 2015) при аномальних маткових кровотечах пацієнтки рідко звертаються до лікаря саме з цього питання. Аналіз опитувальників надав можливість виділити питання, які на рівні первинної медичної допомоги запідозрити пацієнток щодо додаткового обстеження на предмет діагностики аномальних маткових кровотеч. Рекомендовані питання для виявлення АМК:

1. Чи впливає менструація на Вашу щоденну активність (роботу, заняття спортом, спілкування з родиною)?
2. Чи доводиться Вам міняти засоби гігієни вночі?
3. Чи знаходяться у виділеннях великі згустки крові (більше 1 см)?
4. Чи відчуваєте Ви слабкість, задишку, підвищену стомлюваність або Вам ставили коли-небудь діагноз анемії?

При позитивній відповіді на одне і більше питань є підстави припускати у пацієнтки наявність АМК.

Даний інструмент (рекомендовані питання для виявлення АМК) не пройшов валідацію, тому на сьогоднішній день немає даних щодо операційних характеристик (чутливість, специфічність, точність та ін.) даного інструменту діагностики. Проте робоча група вважає за потрібне рекомендувати використовувати дані чотири запитання лікарями загальної практики-сімейної медицини під час збору анамнезу у пацієнток для виявлення фактору ризику розвитку ЗДА.

UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013)

Які заходи необхідні для ефективного подолання дефіциту заліза та ЗДА?

Анемія є порушенням, яке виникає внаслідок багатьох причин, що вимагає різноспрямованих заходів для її подолання. Дефіцит заліза та інфекційні хвороби є найпоширенішими етіологічними факторами. Втім, й інші причини також можуть робити свій внесок. Копенгагенським узгоджувальним комітетом (2004), до складу якого увійшли видатні економісти, було зроблено висновок, що результативність інвестування в програми забезпечення мікроелементами (в тому числі залізом), серед 17 можливих розглянутих програм інвестування, поступається лише програмам боротьби із ВІЛ/СНІД. Відповідно до означеної оцінки співвідношення прибутків та витрат на програми, пов'язані із наданням препаратів заліза (із урахуванням економії ресурсів), покращення когнітивного розвитку, навчання та працевдатності сягає 200 : 1.

Профілактика як дефіциту заліза, так і ЗДА вимагає методик, спрямованих на усунення усіх можливих причинних факторів. Отже втручання, спрямовані на профілактику та усунення дефіциту заліза та ЗДА, повинні передбачати заходи, спрямовані на стимуляцію збільшення споживання заліза із продуктами харчування, що потребує диверсифікації раціону харчування та збагачення залізом продуктів харчування; забезпечення дієтичними

добавками, покращення медичного обслуговування та санітарних умов (Рис. 6).

Рис. 6

Втручання для профілактики та усунення дефіциту заліза та ЗДА



Джерело: Залізодефіцитна анемія: оцінка, профілактика та контроль. Керівництво для менеджерів програм; ВООЗ 2001- ВООЗ/NHD/01.3

Що таке диверсифікація раціону харчування, збагачення продуктів харчування та дієтичні добавки?

Диверсифікація раціону харчування

Диверсифікація раціону харчування означає стимуляцію споживання харчових продуктів із високим вмістом мікроелементів (листових овочів темно-зеленого кольору, бобових) та фруктів із високим вмістом вітаміну С, які є доступними, але недостатньо споживаються відповідними популяціями.

Для забезпечення надходження адекватної кількості заліза шляхом зміни раціону, слід враховувати традиційні методи приготування їжі та звички в харчуванні. Оскільки вміст заліза є низьким в раціоні, заснованому на зернових та бульбових продуктах, додавання бобових може трохи збільшити вміст заліза в такому раціоні. Однак біологічна доступність цих джерел негемової форми заліза низька. Отже, забезпечити отримання рекомендованої кількості заліза та цинку при такому традиційному харчуванні, шляхом стратегії, спрямованої на раціон харчування, неможливо, необхідне включення м'яса, птиці або риби. Наприклад включення в раціон харчування невеличкої кількості (50 г) м'яса, птиці або риби збільшує загальне надходження заліза, а також кількість біологічно доступного заліза. Прийом аскорбінової кислоти разом із продуктами, багатими на залізо, покращує його абсорбцію. Існує критичний баланс між активаторами та інгібіторами абсорбції заліза.

Для забезпечення біологічної доступності заліза істотною передумовою є скорочення споживання інгібіторів абсорбції заліза, та збільшення споживання активаторів абсорбції при кожному прийомі їжі. Харчовий статус може бути істотно покращений шляхом навчання господинь правильним методам приготування їжі, які мінімізують застосування інгібіторів абсорбції заліза. Також важливо рекомендувати мінімальну теплову обробку, в невеликій кількості води, овочів, багатих на вітамін С, фолати та інші водорозчинні або чутливі до нагрівання вітаміни. Відповідно до означеної стратегії, рекомендовано збільшення споживання пророслого зерна, ферментованих зернових продуктів, зернових продуктів, що підлягають тепловій обробці, м'яса, фруктів та овочів, багатих на вітамін С, а також стимулювати споживання чаю, кави, шоколаду або трав'яних чаїв в інший час, а не

одночасно із іншими продуктами. Отже, адекватність, тобто біологічна доступність заліза при споживанні звичайного раціону, може бути покращена за рахунок зміни харчових звичок із наданням переваги споживанню стимуляторів його абсорбції, відмови від інгібіторів, або комбінації обох методів.

Таблиця 7

| Стимулятори абсорбції заліза | Інгібітори абсорбції заліза |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Залізо в формі гему міститься в м'ясі, птиці, рибі та морепродуктах • Аскорбінова кислота (вітамін С) міститься в фруктах, соках, картоплі та деяких інших видах бульби, інших овочах, таких, як листові зелені овочі, капуста, цвітна капуста. • Ферментовані або пророслі зернові продукти | <ul style="list-style-type: none"> • Висівки, зерно, мука вищого гатунку, бобові, горіхи та насіння • Чай, кава, какао, трав'яні чаї в цілому, деякі спеції (наприклад, орегано) • Кальцій, особливо в складі молока та молочних продуктів |

Збагачення продуктів харчування

Збагачення продуктів харчування означає додавання мікроелементів до готових харчових продуктів. В багатьох ситуаціях така стратегія забезпечує відносно швидке покращення статусу мікроелементів в організмі, за дуже розсудливу ціну, особливо у випадку можливості застосування вже наявних технологій та місцевих мереж дистрибуції.

Дієтичні добавки

Дієтичні добавки – препарати із високою концентрацією вітамінів та мінеральних речовин, які виробляються фармацевтичною промисловістю в формі капсул, таблеток або ін'єкцій, та застосовуються в якості складової лікування або для виправлення специфічних проблем, обумовлених харчуванням.

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІЄТИЧНИМИ ДОБАВКАМИ ВПРОДОВЖ ЖИТТЯ

Запропонована програма забезпечення дієтичними добавками для подолання анемії впродовж життя, відповідно до якої пацієнти повинні отримувати дієтичні добавки, залізо із фолієвою кислотою, незалежно від статусу заліза в організмі/рівня гемоглобіну. Специфічні для кожного віку програми втручання ґрунтуються на рекомендаціях ВООЗ, накопичених в світі даних щодо застосування дієтичних добавок, IFA та рекомендаціях національних експертів (Табл. 8 та Рис 7).

Таблиця 8

Програма забезпечення дієтичними добавками, IFA, спосіб постачання

| Вікова група | Втручання / Доза | Режим застосування | Спосіб постачання |
|----------------|---|--|--|
| 6 – 60 місяців | 1 мл сиропу IFA, в якому міститься 20 мг елементарного заліза та 100 мкг фолієвої кислоти | Два рази на тиждень в період з 6 до 60 місяців, та дегельмінтизація для дітей віком понад 12 місяців | Через ASHA Включення відповідної інформації до картки захисту матері і дитини |
| 5 – 10 років | Таблетки по 45 мг елементарного заліза та 400 мкг фолієвої кислоти | Щотижнево, в період з 5 до 10 років, та дегельмінтизація два рази на рік | В школах – через вчителів, для дітей, що не відвідують школу – через центри Anganwadi Мобілізація силами ASHA |
| 10 – 19 років | по 100 мг елементарного заліза та 500 мкг фолієвої кислоти | Щотижнево, в період з 10 до 19 років, та дегельмінтизація два рази на рік | В школах – через вчителів, для дітей, що не відвідують школу – через центри Anganwadi |

| Вікова група | Втручання / Доза | Режим застосування | Спосіб постачання |
|---------------------------------------|--|---|--|
| | | | Мобілізація силами ASHA |
| Жінки в період вагітності та лактації | по 100 мг елементарного заліза та 500 мкг фолієвої кислоти | 1 таблетка на день, 100-денним курсом, після першого триместру, тобто з 14 – 16 тижня вагітності. Курс повторюється протягом 100 днів після пологів | Аntenатальні центри/ANM/ASHA Включення відповідної інформації до картки захисту матері і дитини |
| Жінки репродуктивного віку | по 100 мг елементарного заліза та 500 мкг фолієвої кислоти | Щотижнево впродовж репродуктивного віку | Через ASHA, при відвідуваннях вдома для видачі протизаплідних засобів |

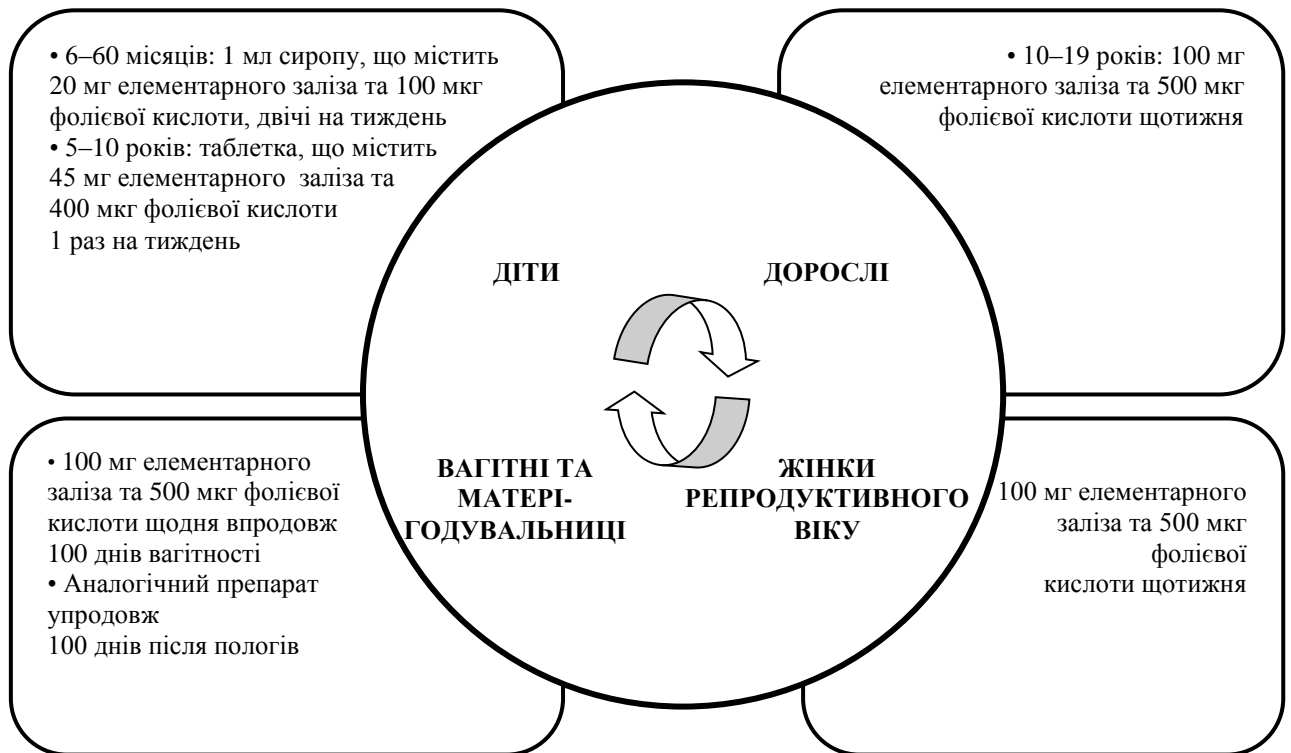
IFA – індійська програма забезпечення дієтичними добавками – є профілактичним заходом для охорони здоров'я, її не слід плутати із лікуванням ЗДА, про що йдеться в наступному розділі.
ASHA – акредитована асоціація громадських активістів в галузі охорони здоров'я (англ. Accredited Social Health Activist)

ASHA повинні бути належним чином вмотивовані для постачання IFA дієтичних добавок відповідним групам населення.

***Коментар робочої групи:** центри Anganwadi в Індії є частиною державної системи охорони здоров'я. Вони були започатковані в 1975 році в рамках програми розвитку дітей та боротьби із дитячим голодом та недоїданням. Типові центри Anganwadi надають базову медичну допомогу в сільській місцевості. Основна медико-санітарна діяльність цих центрів пов'язана із консультуванням щодо питань контрацепції та харчування, дієтичних добавок та дошкільної зайнятості. Окрім того центри можуть використовуватися для складського зберігання солей для пероральної регідратації, основних лікарських засобів та контрацептивів. <http://en.wikipedia.org/wiki/Anganwadi>.*

Організація «сільських акушерок» (англ. auxiliary nurse midwives – ANM) В шестидесятих роках минулого століття в Індії були організована програма дворічної підготовки «сільських акушерок». Починаючи з 1966 року під тиском міжнародних організацій роль «сільських акушерок» змінилася в напрямку надання консультацій з питань плануванні сім'ї та щеплення. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-048454/en/#>

Програма забезпечення харчовими добавками, ІГА



Коментар робочої групи: в оригінальному тексті документа далі наводиться національна програма забезпечення дієтичними добавками різних верств населення країни (починаючи з шестимісячного віку). Відповідно до цієї програми населення отримує комбіновані препарати заліза та фолієвої кислоти, дітям до 19 років та жінкам дітородного віку (15–45 років) раз на півроку проводиться дегельмінтизація альбендазолом. В програмі приділяється певна увага пропаганді виключно грудного вигодовування до шестимісячного віку, стимуляції належного та адекватного додаткового годування дітей до 2-х років продуктами із високим вмістом заліза, стимуляції диверсифікації харчування. Окремий акцент ставиться на діагностиці, контролі та лікуванні паразитарних захворювань.

В Україні не проводилось досліджень щодо рівня фактичного споживання заліза з харчовими продуктами та його зв'язку із поширеністю ЗДА. З огляду на рентабельність загальної профілактики залізодефіциту на стан здоров'я популяції існує необхідність вивчення споживання аліментарного заліза з продуктами харчування в Україні. За результатами такого дослідження можна буде зробити обґрунтований висновок про необхідність або недоцільність масової профілактики ЗДА, пов'язаної з недостатнім надходженням аліментарного заліза у певних груп населення України.

British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011)

Ведення пологів у жінок з дефіцитом заліза

Таких ситуацій, відповідно до хорошої практики, як правило, слід уникати; однак існують випадки, коли жінки поступають пізно, останнім часом надходять з-за кордону або не займається допологовою допомогою. У таких ситуаціях може бути необхідно вжити

активних заходів для зведення до мінімуму крововтрати при пологах. Слід подумати про госпіталізацію, внутрішньовенний доступ, групу крові і її збереження. Хоча має бути індивідуальний підхід, для госпіталізації, в тому числі в акушерський (акушерки – середній медперсонал) відділ лікарні, повинна бути запропонована точка відсічки – гемоглобін <100 г/л і <95 г/л – для госпіталізації в акушерський (лікарі-акушери) блок, з обговоренням і документальною фіксацією плану інтранатального догляду.

Ясні дані рандомізованих досліджень, підтримують активне ведення третього періоду пологів, як спосіб зниження післяпологової крововтрати (Prendiville et al, 1988; Rogers et al, 1988). Це має бути з внутрішньом'язовий синтометрин/синтоцинон, а за умови додаткових факторів ризику, таких як тривалі пологи або інструментальне розродження, – внутрішньовенна інфузія високих доз синтоцинону тривалістю 2–4 годин з метою збереження скорочення матки. Мізопростол може бути корисною альтернативою там, де ін'єкційні утеротоніки не доступні, (Alfirevic et al, 2007).

Рекомендації:

Жінкам зі стабільною анемією на момент пологів, можуть знадобитися додаткові запобіжні заходи для пологів, в тому числі пологи в умовах стаціонару, доступний внутрішньовенний доступ, визначення групи крові і збереження зразка, активне ведення третього періоду пологів і планування боротьби з надмірною кровотечею. Точка відсічки для гемоглобіну <100 г/л – показання для госпіталізації і <95г/л – показання для госпіталізації в акушерський блок (2В).

Коментар робочої групи: синтоцинон – торгова назва препарату, який в складі має окситоцин; синтометрин – торгова назва препарату, який в складі має окситоцин + ергометри ну малеат

British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2011)

Ведення пацієнтів

Мета лікування

Після приділення уваги виявленню будь-якої основної причини, мета лікування повинна спрямовуватися на відновлення концентрації гемоглобіну і еритроцитарних індексів до нормальних рівнів і відновлення запасу заліза. Якщо цього не може бути виконано, увага повинна бути приділена подальшій оцінці.

Лікування препаратами заліза

Лікування основної причини повинно запобігти подальшій втраті заліза, але всі пацієнти повинні отримувати препарати заліза для ліквідації анемії та відновлення запасів заліза в організмі (В).⁴⁵ Найбільш просто і дешево це досягається застосуванням 200 мг заліза сульфату двічі на день. Менші дози можуть бути ефективними і краще сприйматися;^{46,47} повинні розглядатися у пацієнтів, які не переносять традиційні дози. Інші сполуки заліза (наприклад, заліза фумарат, заліза глюконат) або лікарські форми препаратів заліза (суспензії) можуть краще переноситися, ніж заліза сульфат. Пероральні препарати заліза слід приймати впродовж 3-х місяців після відновлення дефіциту з метою відновлення його запасів в організмі.

Аскорбінова кислота (250–500 мг двічі як доповнення до препаратів заліза) може посилити всмоктування заліза,⁴⁸ але дані щодо її ефективності в лікуванні ЗДА відсутні.

Для тих, хто не переносить або не відповідає на прийом препаратів заліза, є три доступні парентеральні препарати два з яких можуть бути введені тільки внутрішньовенно [сахароза заліза (Venofer) і карбоксимальтоза заліза (Ferinject)] і один, який може бути введений або внутрішньовенно або внутрішньом'язово у великий сідничний м'яз [залізо (III) гідроксид декстран (Cosmofer)], хоча це може супроводжуватися болем і вимагати декількох ін'єкцій. Порівняння внутрішньовенних препаратів заліза показано в таблиці 9. Головна перевага карбоксимальтози заліза, останнє досягнення у внутрішньовенній терапії, – це

скорочена тривалість інфузії, без необхідності введення пробної дози (15 хв), порівняно з 6 год для «Cosmofer» [що складається з пробної дози (15 хв), спостереження (45 хв), інфузії (4 год) та подальшого спостереження (1 год)]. Хоча вартість лікарського засобу вища, але тривалість днів перебування в стаціонарі або днів лікування в закладі, що надає первинну медичну допомогу знижується.

Таблиця 9

Порівняння внутрішньовенного препарату заліза

| Внутрішньовенний препарат заліза | Максимальна разова доза | Тривалість інфузії | Вартість/г заліза † |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| Декстран заліза (Cosmofer)* | 20 мг/кг | 6 годин | £79,70 |
| Сахарозний комплекс заліза (Venover) | 200 мг | 10 хвилин | £70,80 |
| | 500 мг | 4 години | |
| Карбоксимальтоза заліза (Ferinject) | 1000 мг Але \leq 15 мг/кг | 15 хвилин | £217,50 |

* Також може бути введено внутрішньом'язово

† Вартість відповідно до Британського національного формуляру

Внутрішньовенні препарати сахарози заліза добре переносяться (35% пацієнтів мають незначні побічні ефекти, включаючи біль у животі, нудоту, головний біль, діарею), мають низький показник значних побічних реакцій (0,03–0,04%).^{48,49} Болюсна внутрішньовенна доза сахарози заліза (200 мг заліза) впродовж 10 хв передбачена інструкцією до застосування та краще переноситься, ніж інфузія впродовж 2 год. Внутрішньовенні препарати декстрану заліза можуть поповнити концентрацію заліза і гемоглобін однією інфузією, але при цьому можуть виникати значні реакції (0,6–0,7%) і летальні випадки, асоційовані з інфузіями (31 повідомлення між 1976 і 1996 роками).^{49,50} Частота побічних ефектів на карбоксимальтозу заліза порівняна з іншими внутрішньовенними препаратами (22–29%);^{51,52} на сьогоднішній день не наводяться дані про анафілаксію. Слід зазначити, що в інструкціях для медичного застосування, що наведені в Британському національному формулярі, зазначені застереження та протипоказання. Може зустрічатися анафілаксія, тому повинні бути доступні засоби реанімації при внутрішньовенному введенні. Хоча початкове зростання рівня гемоглобіну є більш швидким для парентеральних препаратів заліза,⁵³ зростання рівня гемоглобіну через 12 тижнів порівняне із застосуванням пероральних препаратів заліза.^{4,51,52}

Переливання крові повинно бути зарезервовано для пацієнтів з симптоматичною анемією, яка зберігається незважаючи на лікування препаратами заліза або для груп ризику розвитку серцево-судинної нестабільності через ступінь анемії (С), особливо, якщо вони мають проходити ендоскопічне обстеження перед очікуваною відповіддю на лікування препаратами заліза.⁵⁴ Гемотрансфузія повинна бути спрямована на відновлення рівня гемоглобіну до безпечного рівня, але не обов'язково нормального значення. Лікування препаратами заліза після проведеної гемотрансфузії повинно поповнити його запаси.

Подальше ведення пацієнтів

Після досягнення нормальних показників, концентрація гемоглобіну та еритроцитарні індекси повинні моніторуватися з певними інтервалами. Ми пропонуємо 3-х місячний інтервал впродовж 1-го року, потім ще раз в кінці 2-го року і, якщо симптоми анемії повторяться. Окрім того пероральні препарати заліза повинні прийматися, якщо гемоглобін або еритроцитарні індекси стають менше норми (концентрація феритину може бути зарезервована для сумнівних випадків). Якщо гемоглобін і еритроцитарні індекси не можуть нормалізуватися, необхідно провести подальше обстеження. Втішає те, що дефіцит заліза не повториться у більшості пацієнтів, у яких причину анемії не було знайдено після проведення

ендоскопії верхнього і нижнього відділу шлунково-кишкового тракту, обстеження на целиакію.^{26, 31}

Загальна схема обстеження та лікування.

Скорочена схема обстеження показаний на рисунку 8, скорочена схема лікування – на рисунку 9. Обидві схеми повинні використовуватися в поєднанні з текстом.

Особливості

Обстеження жінок в перменопаузі

ЗДА зустрічається в 5–12% в іншому плані здорових жінок перменопаузального періоду.^{55,56} Як правило, це пов'язано з менструальними крововтратами, підвищеною потребою в залізі під час вагітності та годуванням груддю, або дефіцитом заліза в раціоні харчування.⁵⁷ Результати обстеження шлунково-кишкового тракту серед цих «пацієнтів» були досліджені в кількох дослідженнях.^{58–66} Злоякісні пухлини були виявлені у 0–6,5% пацієнтів, але два дослідження^{64–66} з високими рівнями виявлення були піддані критиці як нерепрезентативні. Тому цілком імовірно, що, хоча злоякісні пухлини можуть виникати у безсимптомних жінок в перменопаузі, вони зустрічаються надзвичайно рідко. За даними цих досліджень, целиакія зустрічається приблизно у 4% жінок в перменопаузі. Всі жінки із ЗДА в перменопаузі мають бути обстежені на целиакію (В). Вік є сильним предиктором патології у пацієнтів із ЗДА.⁹ Таким чином обстеження шлунково-кишкового тракту, викладене вище, рекомендується для безсимптомних жінок із ЗДА в перменопаузі віком 50 років або старше (В).

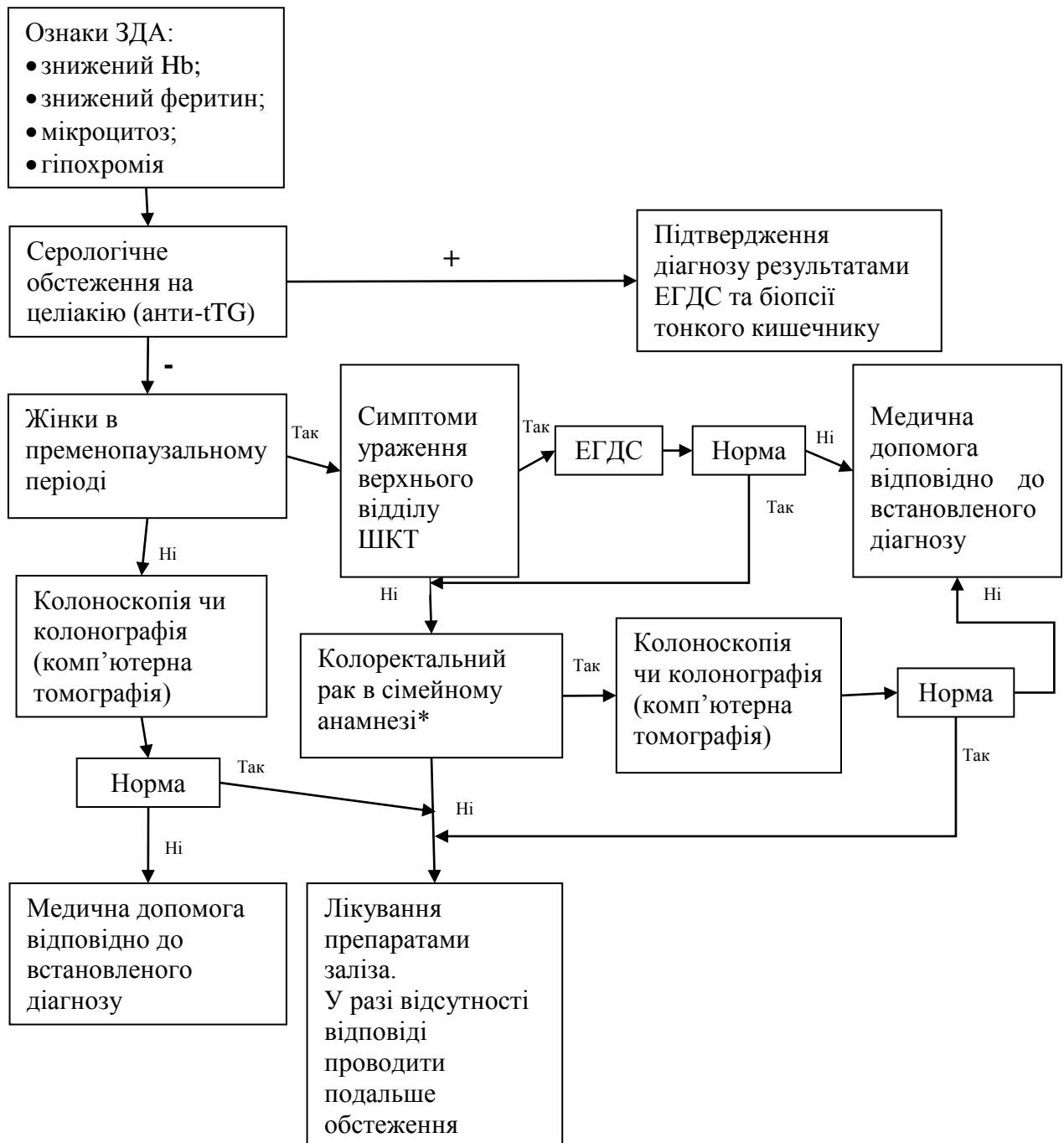
Відповідно до рекомендацій Департаменту охорони здоров'я щодо підозри на рак верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, езофагогастроуденоскопія повинна розглядатися для будь-яких жінок із ЗДА в перменопаузі із симптомами ураження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.¹²

Обстеження товстого кишечника у жінок в перменопаузі віком <50 років повинно бути зарезервовано для тих, хто має симптоми ураження товстого кишечника, переконливий сімейний анамнез (два хворих родича першого ступеня споріднення або тільки один хворий родич першого ступеня споріднення віком до 50 років⁶⁷) або персистуючу ЗДА після лікування препаратами заліза і корекції можливих причин втрати заліза (наприклад, меноррагії, донорство крові і погане харчування).

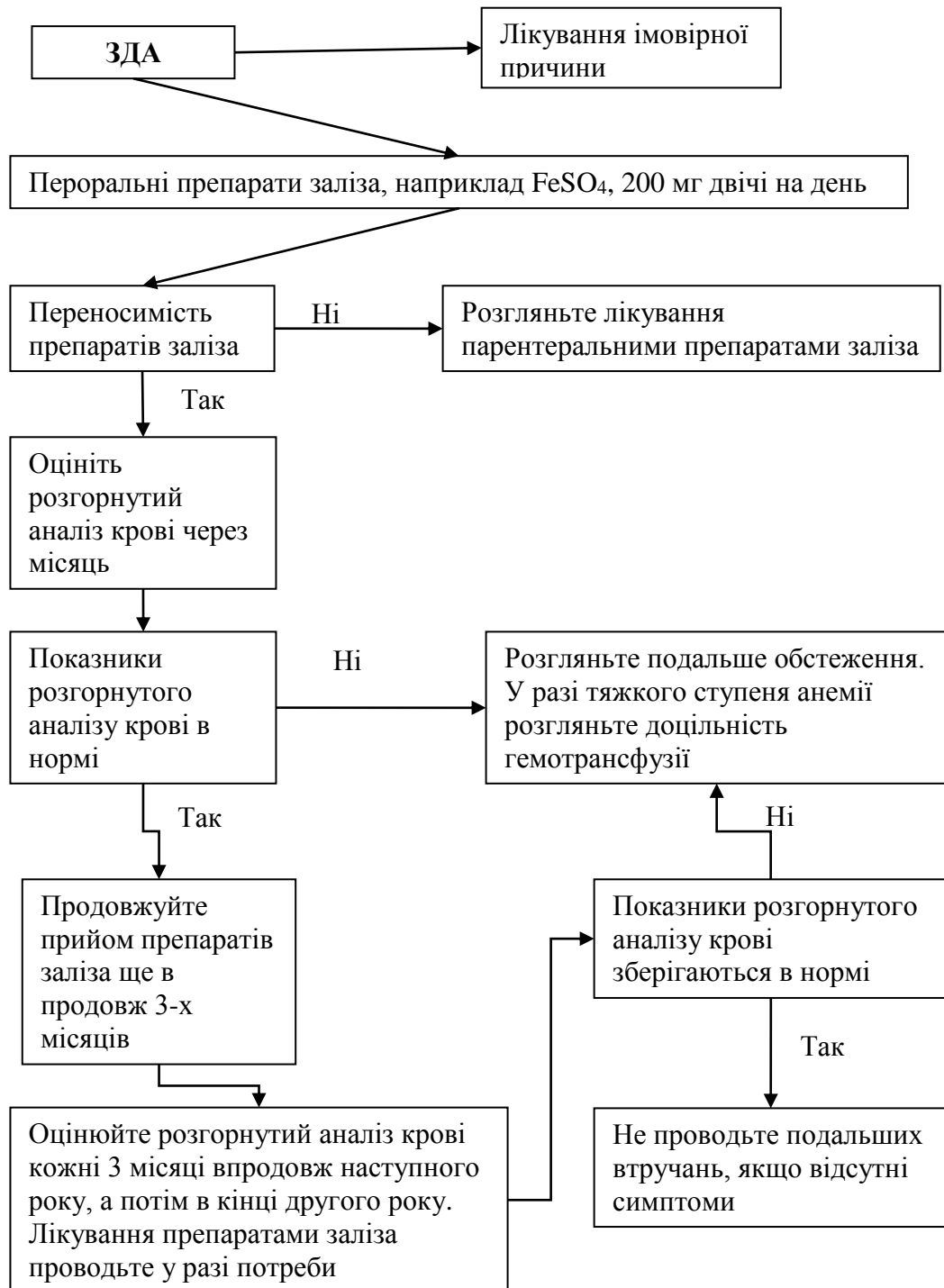
Незважаючи на зручність використання терміну «перменопауза», це менструація, яка впливає на шляхи медичного втручання. Таким чином, ті жінки в перменопаузі, які мають ЗДА, але не менструують (наприклад, після гістеректомії) повинні бути повністю обстежені.

Скорочена схема обстеження на ЗДА. Подробиці щодо сімейного анамнезу дивись в тексті.

ШКТ – шлунково-кишковий тракт; Нв – гемоглобін; ЕГДС – езофагогастроуденоскопія; анти-tTG – антитіла до тканинної трансглутамінази; ЗДА – залізодефіцитна анемія.



Скорочена блок-схема лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА)



Пацієнти із супутніми інфекціями

До доцільності обстеження ослаблених пацієнтів і/або із тяжкою супутньою патологією слід підходити індивідуально, в залежності від випадку. Фактори, які необхідно брати до уваги, включають: тяжкість і періодичність анемії, ризик підготовки кишечника перед обстеженням нижнього відділу шлунково-кишкового тракту, потенційну здатність пацієнта витримати лікування у разі виявлення причини, пов'язаної з ободовою і прямою кишкою. Найменш інвазивне обстеження повинно бути використане, коли це є доцільним. В літературі відсутні дані про частоту виявлення раку у пацієнтів із ЗДА, які були обстежені на

комп'ютерній томографії без підготовки або з мінімальною підготовкою порівняно зі стандартною комп'ютерною томографією-колонографією або колоноскопією. Попередні дані за даними національного скринінгу раку кишечника показують рівень виявлення 6,9% для комп'ютерної томографії без підготовки або з мінімальною підготовкою (101 пацієнт) порівняно із 11% для колоноскопії (>33 000 пацієнтів). Таким чином, незважаючи на те, що комп'ютерна томографія без підготовки може пропустити випадки раку, ми як і раніше рекомендуємо цей метод для дуже ослаблених пацієнтів у яких підготовка кишечника може бути ризикованою. У пацієнтів старечого віку з втратою маси тіла можна отримати вигоду з початкового проведення комп'ютерної томографії черевної порожнини, таза та грудної клітки. У разі виявлення малігнізації, проведення ендоскопія може не знадобитися.

Пацієнти, які очікують операції

Швидке та ефективне відновлення запасів заліза необхідне перед невідкладним хірургічним втручанням. При цьому внутрішньовенні препарати заліза, імовірно, є економічно ефективним рішенням, яке може усунути необхідність в переливанні крові.

Молоді люди

Хоча поширення значної патології шлунково-кишкового тракту у молодих чоловіків є низькою, відсутні дані про доцільність обстеження тих, у кого є ЗДА. За відсутності таких даних ми рекомендуємо обстежувати молодих людей таким же чином, як і чоловіків літнього віку (С). Там, де є очевидна причина крововтрати (наприклад, донорство крові), доцільно уникати обстеження, за виключенням ситуації, коли анемія повторюється всупереч корекції причини крововтрати.

Вагітні жінки

Легкий ступінь ЗДА часто зустрічається під час вагітності. Як тільки діагноз виставлений, слід заохочувати відновлювати запаси заліза. Повинні проводитися ретельний збір анамнезу та обстеження, а саме: пошук в сімейному анамнезі випадків шлунково-кишкової неоплазії або целиакії. Повинно бути проведено обстеження на серологічні маркери целиакії. У разі позитивного результату, може бути проведена ендоскопія з біопсією дванадцятипалої кишки; оскільки немає ніяких доказів, цей метод є ненадійним під час вагітності. Якщо є побоювання з приводу патології нижнього відділу шлунково-кишкового тракту, слід розглядати подальше обстеження, хоча у деяких пацієнтів це може бути відкладено до післяпологового періоду. Виконання гнучкої ректороманоскопії без седації під час вагітності вважається цілком безпечним.⁶⁸ Однак, недостатньо даних про безпеку проведення колоноскопії під час вагітності. Через її здатність викликати серйозні несприятливі події, вона повинна бути зарезервована для дуже значних показань.⁶⁸ Магнітно-резонансна колонографія вважається безпечною для матері та плоду; перевагу слід надати цьому методу порівняно із рентгенологічними методами. Національна рада з радіологічної охорони вважає розумним уникати магнітно-резонансного обстеження в першому триместрі вагітності.

Стан після гастроектомії

ЗДА дуже часто зустрічається у пацієнтів з частковою або повною резекцією шлунка.⁶⁹ Імовірно, це пов'язане з поганим хелатоутворенням і абсорбцією заліза в результаті втрати аскорбінової і соляної кислот; з втратою вільного заліза в результаті ексфоціації клітин. Тим не менше, ці пацієнти також мають у два-три рази збільшений ризик раку шлунка після 20 років, і, імовірно, підвищений ризик раку товстого кишечника. Рекомендується обстежувати на ЗДА пацієнтів віком старше 50 років, які перенесли резекцію шлунка (С). Баріатрична операція може призвести до дефіциту заліза, але, щоб запобігти проблем, після операції рекомендуються препарати заліза.

Вживання варфарину та аспірину

Не було знайдено суттєвої різниці в поширеності раку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримують аспірин або варфарин (самостійно або в поєднанні) порівняно з

пацієнтами, які не отримують цих ліків.⁹ Отже, ЗДА не повинна трактуватися, як спричинена цими препаратами, поки не було завершено обстеження шлунково-кишкового тракту.

Використання інгібіторів протонного насосу

Відсутні дані, які свідчать, що інгібітори протонного насосу спричиняють ЗДА у людей. Пацієнтів, які отримують ці препарати, не слід розглядати як таких, які менш імовірно матимуть новоутворення.

Дефіцит заліза без анемії

Дефіцит заліза без анемії (підтверджується низьким вмістом феритину в сироватці крові – гіпоферитинемія) зустрічається в три рази частіше ніж ЗДА,⁶³ але відсутній консенсус щодо того, чи слід обстежувати цих пацієнтів. Є потреба в подальших наукових дослідженнях з цього питання. Велике за розміром дослідження показує дуже низьку поширеність злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту серед пацієнтів з дефіцитом заліза без анемії (жінки в постменопаузі і чоловіки – 0,9%; жінки в пременопаузі – 0%).⁶³ Більш високі рівні були опубліковані тільки серед більш відібраних груп.^{70, 71} З огляду на відсутність переконливих доказів, попередньо ми рекомендуємо проводити серологічне обстеження на целиацію у всіх цих пацієнтів, але з урахуванням того, що інші обстеження зарезервовані для тих, хто має високий ризик (наприклад, вік >50 років) за результатами обговорення ризиків і потенційних вигод від обстеження верхнього та нижньої відділів шлунково-кишкового тракту (С). Всі інші повинні бути ліковані емпірично пероральними препаратами заліза впродовж 3-х місяців і обстежені, якщо дефіцит заліза повторюється впродовж наступних 12 місяців (С).

Запропоновані стандарти якості

Ми вважаємо, що:

1. Всі пацієнти із ЗДА мають бути обстежені на целиацію.
2. Всі пацієнти (окрім менструюючих жінок) із ЗДА і без очевидної причини анемії повинні пройти як ендоскопічне обстеження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, так і колоноскопію або рентгенологічні методи обстеження (якщо не виявлено раку або целиакії).
3. Всі пацієнти отримують лікування препаратами заліза.
4. Всіх тих, хто не відповідає на лікування, слід розглядати для подальшого обстеження.
5. У всіх пацієнтів, які обстежуються на ЗДА, розумні докази ЗДА повинні бути задокументовані із зазначенням відповідних рівнів гемоглобіну, МСН і MCV або значень феритину, або повинно бути пояснено, чому підозрюється дефіцит заліза у пацієнтів, результати аналізу крові яких не є типовими для залізодефіцитної анемії.

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

Терапія із застосуванням препаратів для перорального прийому

Хоча на ринку Австралії представлено більше 100 препаратів, що містять залізо і відпускаються без рецепту, лише в деяких з них вміст елементарного заліза є достатнім для ефективного лікування ЗДА. Як правило, рекомендована доза заліза в складі препарату для перорального прийому для лікування ЗДА у дорослих становить 100–200 мг елементарного заліза на добу, можливий розподіл на 2–3 прийоми;³⁰ рекомендована доза для дітей становить 3–6 мг/кг/добу елементарного заліза.^{20,31} Перелік препаратів, що задовольняють цим вимогам, наведено в *Табл. 11*. Дієтичні добавки – комплекси полівітамінів та мінералів не слід застосовувати для лікування ЗДА, оскільки вміст заліза в них низький та абсорбція може бути замалою.

Дослідження, проведені із включенням жінок та дітей, показали можливість ефективного застосування препаратів заліза для перорального прийому, що асоціюється із зниженням частоти побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.³² Лікування дорослих меншими дозами може бути забезпечено прийомом таблеток із проміжним вмістом

заліза (30–60 мг елементарного заліза), або періодичним прийомом (наприклад, через день або один раз на тиждень); саме цей метод рекомендований ВООЗ для країн, що розвиваються. Обидва методи є прийнятними в лікуванні пацієнтів із ЗДА легкого ступеня тяжкості, у яких спостерігаються розлади шлунка при прийомі препаратів заліза зі стандартною дозою заліза, коли швидке збільшення рівня гемоглобіну не є важливим; втім препарати у формі таблеток із проміжним вмістом заліза в Австралії відсутні. Небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту можна попередити, приймаючи препарат на ніч або з їжею.

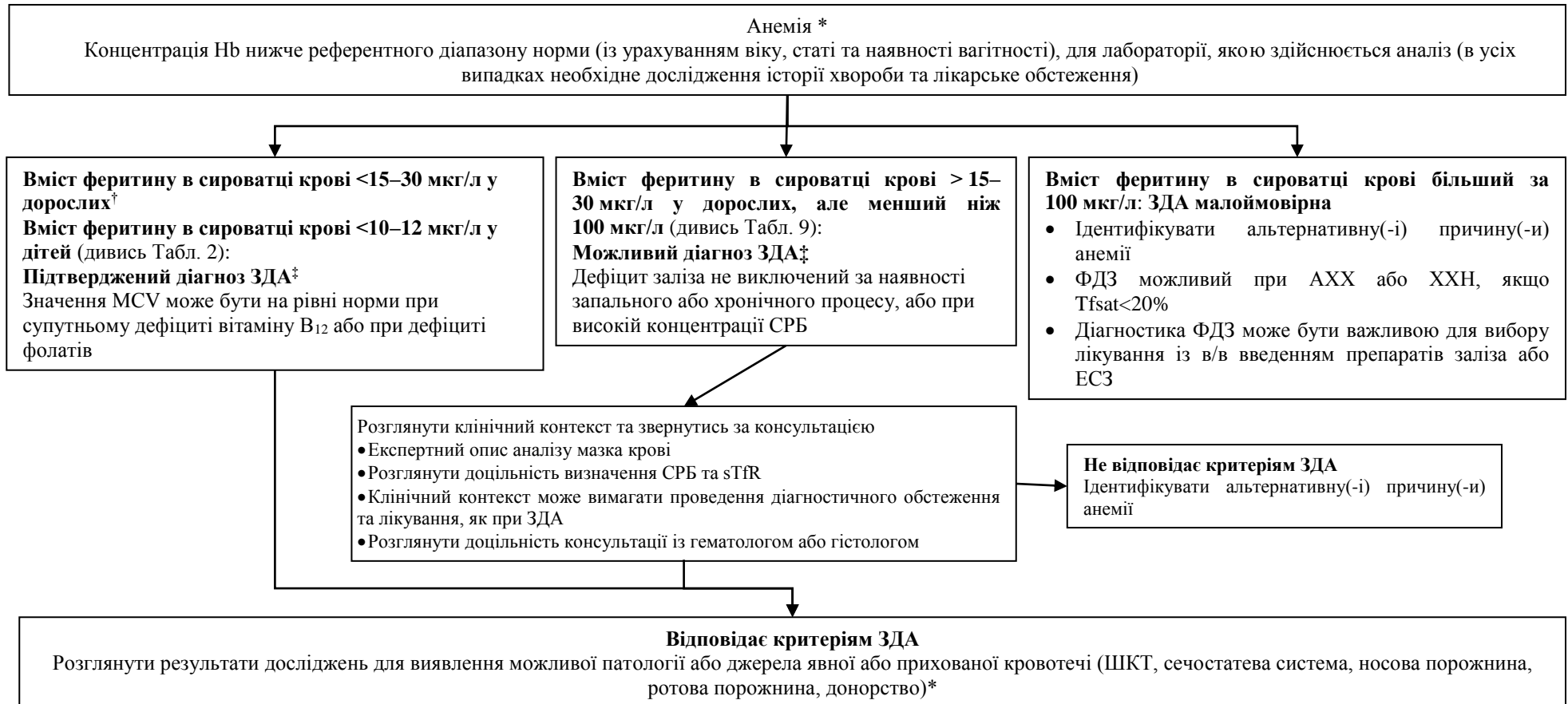
Пероральні препарати різних солей заліза, при вживанні однакових (в перерахунку на елементарне залізо) доз характеризуються такою самою переносимістю та ефективністю. Хоча відповідні дані є обмеженими, препарати заліза в формах з модифікованим вивільненням забезпечують зниження частоти побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту при порівняній частоті випадків необхідності відміни подальшого лікування та ефективності;³³ вивільнення заліза на відстані від ділянки максимальної абсорбції в кишечнику, теоретично, може знижувати відповідь у деяких пацієнтів.

При пероральному прийомі препаратів заліза ретикулоцитоз настає не пізніше, ніж через 72 години, та рівень гемоглобіну повинен зростати, приблизно, на 20 г/л кожні три тижні. Доцільним є поповнення запасу заліза шляхом прийому відповідних препаратів протягом 3–6 місяців (для дітей впродовж 2–3 місяців²⁰) після нормалізації рівня гемоглобіну. Причини відсутності відповіді на пероральний прийом препаратів заліза наведено в *Таблиці 13*. Якщо після поповнення запасу заліза відбувається рецидив ЗДА, слід наполегливо шукати джерело кровотечі.

«European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, version 2012»

Генетичні і патологічні дослідження, так само як обсерваційні та інтервенційні дослідження довели вирішальну роль дисліпідемії, особливо гіперхолестеринемії у розвитку серцево-судинної патології. Підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності надає захисний ефект, тоді як підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності і ліпопротеїнів дуже низької щільності надає атерогенний ефект. Хіломікрони і ліпопротеїни дуже низької щільності – не атерогенні, але висока концентрація цих багатих триглицеридами ліпопротеїнів може бути причиною гострого панкреатиту.

Рис. 10 Залізодефіцитна анемія: діагностика та ведення пацієнтів*



АХХ – анемія, що пов’язана із хронічними хворобами, ХХН – хронічна хвороба нирок, СРБ – С-реактивний білок, ЗЕД – засоби еритропоетичної дії, ФДЗ – функціональний дефіцит заліза, ШКТ – шлунково-кишковий тракт, Hb – гемоглобін, в/в – внутрішньовенно, MCV – середній клітинний об’єм (еритроцитів), sTfR = розчинні рецептори трансферину, Tf sat – відсоток насичення трансферину.

* Наведений алгоритм є лише зразком – кожний випадок потребує індивідуального підходу, із урахуванням історії захворювання, результатів обстежень та даних досліджень.

[†] У дорослих пацієнтів вміст феритину в сироватці крові на рівні нижче за 15 мкг/л є вірогідним діагностичним критерієм ЗДА, а на рівні 15–30 мкг/л – свідчить про високу імовірність такої патології.

[‡] Причина ЗДА повинна бути визначена в усіх випадках, незалежно від ступеня тяжкості.

Рис. 10 (Продовження) Залізодефіцитна анемія: діагностика та ведення пацієнтів*



ШКТ - шлунково-кишковий тракт, Нв – гемоглобін, в/в – внутрішньовенно.

§ ЗДА може бути діагностовано за специфічними для віку граничними значеннями показників вмісту заліза, або демонстрацією зростання рівня Нв після терапевтичного застосування препаратів заліза.²⁰

¶ Жінкам в період вагітності необхідно проводити аналіз для визначення рівня Нв при першому відвідуванні в період вагітності, повторний аналіз проводиться, приблизно, на 28 тижні вагітності. Слід з'ясувати причини анемії, та призначити відповідне лікування;²¹ слід розглянути можливість наявності у пацієнтки гемоглобінопатії.

** При прийомі меншими дозами, або періодичному прийомі (2–3 рази на тиждень) препарати краще переносяться; такий режим дозування може застосовуватись, коли швидке збільшення Нв не вимагається.

Таблиця 10

Інтерпретація результатів лабораторних аналізів крові для визначення статусу заліза в організмі*

| Діагноз | Концентрація гемоглобіну | Середній клітинний об'єм та середній вміст гемоглобіну | Концентрація феритину в сироватці крові, мкг/л | Трансферин або загальна залізовв'язуюча здатність сироватки | Насиченість трансферину [†] | Концентрація розчинних рецепторів трансферину | Концентрація заліза в сироватці крові [‡] |
|--|----------------------------|--|--|---|---------------------------------------|---|--|
| Дефіцит заліза в тканинах без анемії | В межах норми | В межах норми або нижче | <15–30 | В межах норми або вище | На рівні нижньої межі норми або нижче | На рівні верхньої межі норми або вище | Низька |
| Залізодефіцитна анемія (ЗДА) | Низька | Низький (або в межах норми на початковій стадії ЗДА) | <15–30 для дорослих <10–12 для дітей | Висока | Низька | Висока | Низька |
| Анемія, пов'язана із хронічною хворобою або запальним процесом | Низька | В межах норми (можливо, трохи знижений) | В межах норми або трохи підвищена (підвищена концентрація феритину не свідчить про збільшений резерв заліза) | В межах норми | Низька | В межах норми | Низька |
| ЗДА при супутній хронічній хворобі або запальному процесі | Низька | Низький | Низька або в межах норми, як правило, <60–100 мкг/л | В межах норми або вище | Низька | Висока | Низька |
| Таласемія мала [§] | Низька (або в межах норми) | Низька (або в межах норми) | В межах норми або вище | В межах норми | В межах норми або вище | В межах норми або вище | В межах норми |
| Перевантаження залізом | В межах норми | В межах норми | Підвищена (корелює із збільшеним резервом заліза) | В межах норми або нижче | Висока | В межах норми | В межах норми або вище |

* Порівняно із референтними лабораторними значеннями для віку, статі та стану вагітності, якщо доречне.

[†] В ідеалі для аналізу необхідний зразок крові, отриманий зранку, натще.

[‡] Концентрація заліза в сироватці крові є дуже мінливою із високою варіабельністю протягом доби; може бути зниженою, як при дефіциті заліза, так і при запальних процесах, цей показник не повинен використовуватися для діагностики дефіциту заліза.

[§] Включає бета-таласемію малу, та таласемію малу із делецією одного або двох альфа-генів. Таласемія та дефіцит заліза можуть існувати одночасно, особливо, в період вагітності.

Таблиця 11

Препарати заліза, представлені на ринку Австралії, прийнятні для лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА)*

| <i>Режим дозування ґрунтується на вмісті елементарного заліза.</i> | | | | |
|---|--|----------------------------|-------------------------|---|
| <i>Для усунення ризику плутанини в аптеці, лікар повинен написати назву рекомендованого пацієнту препарату для перорального прийому.</i> | | | | |
| <i>Прийом навіть невеличкої кількості препарату заліза може бути смертельним для немовлят та маленьких дітей: пацієнтам слід нагадувати про необхідність тримати препарати заліза в місцях, недоступних для дітей, та ніколи не застосовувати препарат дозою, рекомендованою для дорослих, при лікуванні дітей.</i> | | | | |
| Назва препарату (компанії) | Склад та лікарська форма | Вміст елементарного заліза | Інші діючі речовини | Відносна ціна [†] |
| Препарати для перорального прийому, призначені для дорослих[‡] | | | | |
| FERRO-GRADUMET (Abbott Australasia) | Сульфат заліза, 325 мг Таблетки контрольованого вивільнення | 105 мг | Відсутні | MIMS: \$6,56 за 30 таблеток, 22 центи за таблетку |
| FERROGRAD C (Abbott Australasia) | Сульфат заліза, 325 мг Таблетки контрольованого вивільнення | 105 мг | Вітамін С 500 мг | MIMS: \$8,16 за 30 таблеток. 27 центи за таблетку |
| FGF (Abbott Australasia) | Сульфат заліза, 250 мг Таблетки контрольованого вивільнення | 80 мг | Фолієва кислота 300 мкг | MIMS: \$3,92 за 30 таблеток, 13 центи за таблетку |
| FEFOL препарат заліза, збагачений фолатами (Pharmacare Laboratories) | Сульфат заліза, 270 мг Таблетки контрольованого вивільнення | 87 мг | Фолієва кислота 300 мкг | MIMS: \$9,95 за 30 таблеток, 33 центи за таблетку |
| FERRO-F-TAB (AFT Pharmaceuticals) | Фумарат заліза, 310 мг Таблетки неконтрольованого вивільнення | 100 мг | Фолієва кислота 300 мкг | PBS: \$12,79 за 60 таблеток, 21 цент за таблетку |
| Препарати для перорального прийому дітьми[§] (або дорослими[‡], яким потрібна рідка лікарська форма) | | | | |
| FERRO-LIQUID (AFT Pharmaceuticals) | Сульфат заліза, Oral liquid 150мг/5ml | 30 мг/5 мл | Відсутні | PBS: \$19,35 за флакон об'ємою 250 мл |
| Препарати для внутрішньовенного введення^{¶ ** ††} | | | | |
| FERRUM H (Aspen Pharmacare) FERROSIG (Sigma Pharmaceuticals) | Полімальтоза заліза | Ампули по 100 мг | Відсутні | PBS: \$50,36 за 5 ампул |

| | | | | |
|--|----------------|------------------|----------|-----------------------------|
| VENOFER ^{††} (Aspen Pharmacare) | Цукроза заліза | Ампули по 100 мг | Відсутні | PBS: \$139,48 за 5 ампул |
| <p>PBS – Програма відшкодування витрат на фармацевтичну продукцію</p> <p>MIMS – довідникова система лікарських засобів Австралії</p> <p>* Дієтичні добавки – комплекси полівітамінів та мінералів не слід застосовувати для лікування ЗДА, оскільки вміст заліза в них низький, та абсорбція може бути замалою.</p> <p>† Зазначена сума відповідає відносній ціні (не ціні для покупця), відповідно до довідника MIMS, редакція 2010 року (MIMS Online. CMPMedica Австралія, Жовтень 2010) та PBS (розподілена ціна для максимальної кількості).</p> <p>‡ Звичайна доза для дорослих: по 100–200 мг елементарного заліза на добу (1–2 таблетки), прийом за одну годину до або через 2 години після прийому їжі, розподілена на декілька прийомів. Для профілактики порушень з боку шлунково-кишкового тракту можна приймати препарат разом із їжею або на ніч, із поступовим збільшенням кількості таблеток. При прийомі меншими дозами, або періодичному прийомі (2–3 рази на тиждень) препарати краще переносяться; такий режим дозування може застосовуватись, коли швидке збільшення гемоглобіну не вимагається.</p> <p>§ Режим дозування в педіатричній практиці: по 3–6 мг/кг елементарного заліза на добу (3 мг/кг на добу = 5 мл засобу Ferro-liquid для дитини вагою 10 кг), розподілений на декілька прийомів.</p> <p>¶ Розрахунок загального дефіциту заліза базується на показнику вмісту гемоглобіну та маси тіла: дефіцит заліза (мг) = суха маса тіла (кг)×0,24× [цільове значення гемоглобіну – фактичне значення гемоглобіну (г/л)] + депоноване залізо. Депо заліза (запас) у дорослої людини становить 500 мг.</p> <p>†† Препарати заліза у формі для внутрішньовенного введення є комплексами заліза із вуглеводами. Максимальна доза та швидкість інфузії НЕ є взаємозамінними.</p> <p>‡‡ Для періодичного введення малими дозами (НЕ прийнятний для введення повною дозою за одну інфузію); наразі відшкодування здійснюється PBS лише при застосуванні за певними показаннями при хронічних хворобах нирок.</p> | | | | |

Коментар робочої групи: впродовж громадського обговорення проектів медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам із залізодефіцитною анемією надійшла пропозиції щодо виключення пероральних форм препаратів тривалентного (неіонного) заліза з Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія».

Слід зазначити, що в настановах ВООЗ, як і в інших настановах (Велика Британія, Австралія, Британська Колумбія, Індія), в контексті пероральних препаратів заліза зазначається, що доза препарату заліза повинна підбиратися із розрахунку на дозу елементарного заліза. При цьому в якості прикладів наводяться препарати двовалентного заліза, а саме: заліза сульфат, заліза глюконат, заліза фумарат. В настановах відсутні рекомендації НЕ застосовувати пероральні препарати тривалентного заліза, в той же час не наголошується на тому, що потрібно застосовувати виключно препарати двовалентного заліза. Пероральні препарати двовалентного заліза доступні, дешеві, зручні для транспортування. Водночас їхній прийом супроводжується побічними реакціями, які впливають на комплаєнс, а отже і результат лікування.

Робочою групою проведено пошук додаткових джерел інформації щодо ефективності пероральних препаратів тривалентного (неіонного) заліза.

Інформаційний пошук проводився серед англomовних настанов, метааналізів та систематичних оглядів, опублікованих в PubMed. Часовими рамками пошук не обмежувався. Для пошуку були використані наступні слова: «iron deficiency» AND «iron preparation» AND «non-ionic». В результаті було знайдено один метааналіз J. E. Toblli, R. Brignoli. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia. //Thieme.– 2007; 57(6): 431–438 – <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296692>.

«Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia/ review and meta-analysis (2007)» охоплює 6 досліджень (319 дорослих в групі комплексу заліза з полімальтозою; 238 дорослих в групі сульфату заліза). За результатами даного дослідження повідомляється, що побічні реакції зустрічалися рідше в групі комплексу заліза з полімальтозою (14,9%), ніж в групі заліза сульфату (34,1%; $p < 0,001$). В кінці дослідження (8–13 тижнів) середній рівень гемоглобіну складав 12,13 (1,19 г/дл) в групі заліза полі мальтозного комплексу та 11,94 (1,84 г/дл) в групі заліза сульфату [зважаєна різниця середніх = 0,01 г/дл (95% ДІ -0,23; 0,21)]. Не всі дослідження наводять дані щодо рівнів заліза (вище в групах заліза полімальтозного комплексу), насиченості трансферину (немає різниці) або феритину (нижче в групах заліза полімальтозного комплексу). Побічні реакції (зокрема проблеми верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, забарвлення зубів та діарей) зустрічаються рідше в групах заліза полімальтозного комплексу (14,9%) порівняно з групами заліза сульфату (34,1%; $P < 0,001$).

За результатами проведеної експертної оцінки наявних даних можна зробити висновки про те, що доказова база на користь ефективності пероральних препаратів тривалентного заліза значно менша за доказову базу ефективності пероральних препаратів двовалентного заліза. Існують дані про роль препаратів заліза в перекисному окисленні ліпідів: препарати двовалентного заліза (заліза сульфат) більше сприяють окисленню ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності ніж препарати тривалентного заліза (заліза полімальтозний комплекс). При цьому в Європейській настанові з профілактики серцево-судинних захворювань (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, version 2012) наголошується на тому, що підвищення рівня ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності спричиняє атерогенний ефект. Дані свідчать про однаково ефективний вплив пероральних препаратів як двовалентного (заліза сульфат) так і тривалентного (заліза полімальтозний комплекс) заліза на гематологічні показники. При цьому доведено, що прийом препаратів тривалентного заліза супроводжується меншою кількістю побічних реакцій (зокрема з боку шлунково-кишкового тракту).

Таблиця 12

Інформація про препарати заліза, зареєстровані в Україні станом на 02.07.2015 року

| Міжнародна непатентована назва | АТС-код | Валентність заліза | Кількість реєстраційних посвідчень |
|--|---------|--------------------|------------------------------------|
| Пероральні препарати двовалентного заліза | | | |
| Заліза фумарат | B03AA02 | Fe ²⁺ | 1 |
| Заліза сульфат | B03AA07 | Fe ²⁺ | 1 |
| Пероральні препарати тривалентного заліза | | | |
| Заліза оксиду сахарат | B03AB02 | Fe ³⁺ | 1 |
| Комплекс заліза оксиду з полімальтозою | B03AB05 | Fe ³⁺ | 7 |
| Комплекс заліза оксиду з полімальтозою | B03AB* | Fe ³⁺ | 1 |
| Парентеральні препарати заліза (АТС-код B03AC*) представлені шістьма торговими назвами | | | |
| Препарати заліза в комбінації з фолієвою кислотою | | | |
| Заліза фумарат | B03AD02 | Fe ²⁺ | 1 |
| Заліза сульфат | B03AD03 | Fe ²⁺ | 1 |
| Комплекс заліза оксиду з полімальтозою | B03AD04 | Fe ³⁺ | 1 |
| Комплекс заліза оксиду з полімальтозою | B03AD* | Fe ³⁺ | 1 |
| Препарати заліза в інших комбінаціях | | | |
| Залізо, вітамін В12 та фолієва кислота | B03AE01 | Fe ²⁺ | 2 |
| Залізо, мультивітаміни та мінерали | B03AE04 | Fe ²⁺ | 1 |
| Варіанти комбінацій | B03AE10 | Fe ²⁺ | 7 |
| * Коди не відповідають міжнародній непатентованій назві, а є кодами групи препаратів в АТС/DDD-класифікації ВООЗ http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ | | | |

В пункті 13.1.1 7-го випуску [Державного формуляра лікарських засобів](#), що затверджений наказом МОЗ України від 30.03.2015 року № 183, представлені наступні препарати заліза:

- 1) препарати двовалентного заліза для перорального застосування: заліза сульфат;
- 2) препарати трьохвалентного заліза: заліза сахарат, заліза гідроксид з полімальтозою;
- 3) комплексні лікарські засоби, що містять залізо та фолієву кислоту: заліза гідроксид з полімальтозою + кислота фолієва;
- 4) препарати заліза у комбінації із різними сполуками: заліза амонійного цитрат + ціанокобаламін + кислота фолієва; заліза фумарат + ціанокобаламін + кислота фолієва; заліза сульфат + кислота фолієва; заліза сульфат + серин; заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат; заліза сульфат + кислота аскорбінова.

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

Таблиця 13

Головні причини неадекватної відповіді на терапію із застосуванням препаратів заліза для перорального прийому*

Неадекватний прийом препаратів заліза:

- Пацієнт не приймає рекомендований йому препарат заліза
- Пацієнт приймає дієтичні добавки заліза або полівітаміни із недостатнім вмістом заліза

•Неадекватна абсорбція заліза:

- Одночасний прийом препаратів, що зменшують абсорбцію заліза (наприклад, чай, препарати кальцію, антацидні засоби, тетрациклін протягом 2-х годин до або після прийому препарату заліза)
- Запальний процес із супутнім функціональним дефіцитом заліза
- Патологічні стани слизових оболонок кишечника (наприклад, целиакія, хвороба кишечника, що супроводжується запальним процесом)
- Порушення секреції шлункової кислоти (в тому числі внаслідок прийому інгібіторів «протонного насоса»)
- Наявність обхідних шлунково-кишкових анастомозів
- Колонізація *Helicobacter pylori*
- Може сприяти прийом препаратів у формі з модифікованим вивільненням (тобто існує ризик обмеженої абсорбції заліза у деяких пацієнтів)[†]

•Продовження втрати заліза або потрібність в збільшенні дози, що абсорбується:

- Наявність прихованих, не виявлених або повторних кровотеч із шлунково-кишкового тракту (наприклад, при пептичних виразках, онкологічних захворюваннях, ангіодисплазіях, ураженні тонкого кишечника, паразитарних інвазіях)
- Наявність інших джерел постійної крововтрати (наприклад, менорагія внаслідок патології матки або спадкове порушення гемостазу, таке, як хвороба Вілльбранда)
- Наявність численних джерел постійної крововтрати (наприклад, спадкова геморагічна телеангіектазія)
- Постійна втрата заліза із сечею (наприклад, гемоліз внаслідок протезування серцевих клапанів)
- Відповідь на засоби еритропоетичної дії при нирковій недостатності

•Супутні хвороби, що перешкоджають відповіді кісткового мозку:

- Супутня інфекційна хвороба, запальний процес, онкологічне захворювання або ниркова недостатність
- Супутній дефіцит вітаміну B₁₂ або фолатів
- Супутня хвороба, що супроводжується ураженням кісткового мозку або пригнічення його функцій

•Неправильно поставлений діагноз або наявність більш, ніж однієї причини анемії:

- Анемія, що пов'язана із хронічними хворобами або нирковою недостатністю

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобінопатія • Інші причини анемії (наприклад, гемоліз, мієлодиспластичний синдром, вроджена анемія, ендокринні порушення) |
| * Часто причина анемії пов'язана з більше, ніж однією причиною. |
| † Роль не з'ясовано (обмежені дані свідчать про ефективність, порівняні із препаратами в формі не контрольованого вивільнення ³³) |

Клінічна настанова лікарні Короля Едуарда (м. Перт, Західна Австралія)

ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ

Таблиця 14

| Рівень анемії | Лікування | Тривалість лікування | Подальше лікування | Додаткова інформація |
|--|--|--|--|---|
| Нормальний гемоглобін Феритин <30 мкг/л | Щоденний прийом пероральних препаратів заліза в дозі 65 мг, наприклад препарат «FGF» або еквівалентний йому. Розгляньте високі дози заліза(100 мг) під час третього триместру для тих, хто не дотримується лікування, погано харчується або коли залишається мало часу до передбачуваної дати пологів | Впродовж всієї вагітності і до моменту нормалізації показників в післяпологовому періоді | Розгорнутий аналіз крові та рівні феритину мають бути оцінені на 28 тижні гестації. Розгорнутий аналіз крові має бути оцінений на 36 тижні гестації | Такі результати не свідчать про те, що у жінки анемія, але вона при цьому має зменшені запаси заліза. Під час вагітності потреба в залізі збільшується, що може призвести до анемії. Рівень феритину має бути оцінений лікарем загальної практики на 6 ^{му} тижні після пологів. ² |
| Гемоглобін 95–110 г/л | Щоденний прийом пероральних препаратів заліза в дозі 100–200 мг. Наприклад, препаратів «Fefol», «FGF» чи «Ferrogradumet» | Впродовж вагітності та дочасу, поки лікар загальної практики не оцінить розгорнутий аналіз крові та рівень | Оцініть розгорнутий аналіз крові через 2–4 тижні від початку лікування, на 28 ^{му} та 36 ^{му} | З метою ліквідації ЗДА до пологів для третього триместру буде корисною рекомендація прийому більш високих доз заліза. |

| Рівень анемії | Лікування | Тривалість лікування | Подальше лікування | Додаткова інформація |
|---------------------|--|---|---|--|
| | | феритину на 6 ^{му} тижні після пологів | тижні гестації | |
| Гемоглобін < 95 г/л | <p>Повинні застосовуватися пероральні препарати заліза (щоденно 200 мкг елементарного заліза).</p> <p>У випадку поганого дотримання лікування, коли залишається мало часу до пологів, особливо у пацієнтів з високим ризиком зниження запасів заліза, або у тих, кому потрібно зменшити рівень анемії; в тому числі вагітність двійнею, відмова від препаратів крові, підлітки, супутня патологія, анемія в анамнезі, заплановані пологи на дому, значне передлежання плаценти має розглядатися лікування внутрішньовенними препаратами заліза</p> | Огляд командою акушерів для поточного ведення пацієнтки | Індивідуальний план ведення відповідно до строку гестації та клінічної ситуації | <p>Жінки, які відвідують клініки низького акушерського ризику, повинні бути направлені до команди акушерів для огляду в клініці наступного рівня, або, якщо є симптоми, обговорити план ведення з командою акушерів під час того ж візиту.</p> <p>До прийняття рішення щодо лікування внутрішньовенними препаратами заліза завжди повинна проводитися консультація з лікарем-акушером.</p> |
| Гемоглобін < 85 г/л | <p>Доцільним може бути гемотрансфузія у випадку гострої крововтрати, середнього ступеня серцевої загрози або при симптомах, що вимагають підвищеної уваги.⁶</p> <p>В залежності від клінічної ситуації</p> | | Індивідуальний план ведення відповідно до строку гестації та клінічної ситуації | Причини з боку матері та плода, що асоційовані із анемією тяжкого ступеня, є показаннями для гемотрансфузії матері. ¹⁰ |

| Рівень анемії | Лікування | Тривалість лікування | Подальше лікування | Додаткова інформація |
|---|---|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| | слід розглядати пероральні або внутрішньовенні препарати заліза. | | | |
| Післяпологовий період Гемоглобін <70 г/л | Якщо жінка не висловлює бажання відмовитися від застосування препаратів крові, ургентні консультанти з акушерства/гематології розглядають показання до гемотрансфузії | | Індивідуальний план ведення | |

Примітка:

Більш низькі дози препаратів заліза можуть бути ефективними для лікування ЗДА; таке дозування асоційоване з меншими шлунково-кишковими побічними ефектами.^{15,16} Однак це рекомендується за умови підтвердження залізодефіцитного стану, для ліквідації дефіциту потрібно проводити лікування пероральними препаратами двовалентного заліза (100–200 мг щоденно).^{2,6} Медичний персонал закладу повинен бути обізнаний з асортиментом вільно доступних препаратів заліза, що отримують жінки під час вагітності, оскільки багато таких препаратів, що містять недостатню кількість елементарного заліза, щоб бути терапевтично ефективними.⁷

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

Терапія із парентеральним введенням препаратів заліза

Терапія із внутрішньом'язовим (в/м) введенням препаратів заліза

Хоча внутрішньом'язове введення препаратів заліза є ефективним, ін'єкції є болісними, асоціюються із стійким забарвленням шкіри в місці ін'єкції і не є безпечнішим за внутрішньовенне введення. Отже, такий спосіб введення не рекомендується,³⁴ за винятком випадків, коли інші способи не можливо здійснити внаслідок об'єктивних причин (наприклад, коли показане парентеральне введення препаратів заліза в умовах неможливості внутрішньовенного введення).

Терапія із внутрішньовенним введенням препаратів заліза

Хоча пероральний прийом препаратів заліза є наріжним каменем в лікуванні ЗДА, деяким пацієнтам показане внутрішньовенне введення препаратів заліза (Табл. 15). Можливо, небажання вводити препарати заліза внутрішньовенно ґрунтується на побоюванні щодо виникнення серйозних алергічних реакцій, оскільки у 0,6% пацієнтів при введенні декстрану заліза із високою молекулярною масою (більше не застосовується в Австралії) спостерігались загрозові для життя алергічні реакції.³⁵ Наразі в Австралії представлені такі препарати заліза для парентерального введення: полімальтоза заліза [Ferrum H (Aspen Pharmacare), Ferrosig [Sigma Pharmaceuticals]] та цукроза заліза [Venofer (Aspen Pharmacare)]. Інфузія «повною дозою» (тобто дозою, достатньою для поповнення запасу заліза при одноразовому проведенні) можлива лише із застосуванням полімальтози заліза.

Полімальтоза заліза

Хоча полімальтоза заліза (декстрин заліза) широко застосовувалась в Австралії з 1960-х років, в літературі є лише обмежені дані стосовно безпеки, особливо при застосуванні не в терапії пацієнтів із хворобами нирок. За результатами аудиту, проведеного в Австралії, з безпеки та переносимості полімальтози заліза, при застосуванні в лікарнях не виявлено випадків анафілактичних реакцій та інших ускладнень з боку серцевої та респіраторної системи; при проведенні 401 інфузії відмічено лише нечасті незначні побічні реакції під час інфузії.³⁶ Такий висновок суперечить клінічному досвіду деяких членів нашої групи. Відповідно до результатів нещодавно проведеного дослідження, побічні реакції, що не потребують лікування, в тому числі головний біль, гарячка та артралгії впродовж 2-х днів

Таблиця 15

Показання для терапії із внутрішньовенним введенням препаратів заліза пацієнтам із ЗДА

Приводом для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза пацієнтам із підтвердженим діагнозом ЗДА* є наступне:

- Продемонстрована непереносимість, недотримання рекомендованого режиму дозування, недостатня ефективність при проведенні лікування препаратами заліза для перорального прийому, всупереч корекції дози, часу та частоти прийому
- Вагітність (після першого триместру) та післяпологовий період, за наявності причин, зазначених вище, або для усунення загрози декомпенсації/переливання еритроцитів (наприклад, у випадку пізнього діагностування та/або за наявності анемії високого ступеня тяжкості)
- Порушення абсорбції в кишечнику (наприклад, внаслідок запального процесу в кишечнику)
- Постійна втрата заліза (тобто крові), яка перевищує здатність до абсорбції
- Клінічна потреба в швидкому відновленні запасу заліза (наприклад, у випадку пацієнтів, для яких важливою є оптимізація еритроїдної відповіді, або для попередження фізіологічної декомпенсації/переливання еритроцитів)
- Наявність хронічного ураження нирок та отримання засобів еритропоетичної дії

* Призначається після консультації з експертом із застосування препаратів заліза для внутрішньовенного введення та лікування відповідних груп пацієнтів.

після інфузії є частими та спостерігаються у 26% пацієнтів.³⁷

Середня тривалість інфузії «повної дози» полімальтози заліза (достатньої для поповнення запасу заліза; це, як правило, 1000–2500 мг для дорослих), при здійсненні із швидкістю, зазначеній в затвердженій в Австралії інструкції на лікарський засіб, становить приблизно 5 годин. Результати нещодавно проведеного огляду методів, що застосовуються в різних закладах охорони здоров'я в штаті Новий Південний Уельс, свідчать про широкі розбіжності в практиці проведення інфузії та премедикації.³⁸ Лише в кількох публікаціях міститься інформація про найменшу швидкість безпечного інфузійного введення або «повною дозою» або подрібненими дозами пацієнтам із хворобами нирок (по 500–1000 мг або менше). В деяких нефрологічних відділеннях в Австралії розроблено протоколи для проведення інфузій із більшою швидкістю (Rowan Walker, заступник директора відділення нефрології, Королівська клініка Мельбурну, штат Вікторія та Ashley Irish, старший нефролог, Королівська клініка м. Перт, штат Західна Австралія, із персонального спілкування). Проведення інфузії полімальтози заліза «повною дозою» із більшою швидкістю успішно здійснювалось деякими авторами (SC F-B, RT, PRG) в спеціалізованих амбулаторних центрах із проведенням стандартної премедикації або без неї. Звіти про цей досвід будуть опубліковані після завершення проспективних клінічних досліджень, які проводяться в Австралії та Новій Зеландії, оскільки застосування полімальтози заліза за межами цих країн є обмеженим. У нас немає інформації стосовно прискореного введення полімальтози заліза дітям.

***Коментар робочої групи:** станом на 29 липня 2015 року в Україні не зареєстровані парентеральні форми полімальтози заліза з показаннями для лікування ЗДА повною дозою.*

Цукроза заліза

Витрати на цукрозу заліза відшкодовуються за Програмою відшкодування витрат на фармацевтичну продукцію лише у випадку застосування в терапії дефіциту заліза у пацієнтів із хронічними хворобами нирок, які отримують засоби еритропоетичної дії, у яких спостерігається системна реакція на полімальтозу заліза. Тим не менш, препарат зареєстрований за показаннями для лікування ЗДА в країнах Європи вже кілька десятиліть та характеризується доведеним профілем безпеки.³⁹ Його не можна застосовувати у формі інфузії «повною дозою» (внаслідок швидкості вивільнення вазоактивного заліза), замість цього препарат слід вводити внутрішньовенно кількома меншими дозами (як правило, по 100–200 мг). Всупереч цьому обмеженню, застосування препарату є гнучкою альтернативою застосуванню полімальтози заліза; препарат зареєстрований до застосування у формі «повільної внутрішньовенної ін'єкції» в багатьох країнах, в тому числі у Великій Британії та Новій Зеландії. Застосування цукрози заліза може бути корисним для часткового поповнення запасу заліза, допомагає забезпечити скоріше зростання вмісту гемоглобіну, коли це є необхідним за клінічними показаннями. Запас заліза може бути поповнений препаратами для перорального прийому (якщо вони переносяться пацієнтом), внутрішньовенним введенням полімальтози заліза або подальшим внутрішньовенним введенням цукрози заліза. Деякими комітетами із госпітальних лікарських засобів дозволяється застосування цукрози заліза, незареєстрована за цими показаннями, для лікування ЗДА, в тому числі при проведенні хірургічних втручань.

Нові внутрішньовенні препарати заліза

Існує ряд нових препаратів заліза для внутрішньовенного введення. Як виявилось, карбоксимальтоза заліза, що вже застосовується в Європі, але на яку ще не надано реєстраційне посвідчення в Австралії, характеризується меншим ризиком розвитку серйозних побічних реакцій, дозволена інфузія дозою 1000 мг впродовж 15 хвилин.⁴⁰ Іншими препаратами, представленими на міжнародному ринку, є декстрини заліза із низькою молекулярною масою, глюконат заліза та ферумокситол.

***Коментар робочої групи:** станом на червень 2015 року ферумокситол відсутній в АТС/DDD класифікації (ВООЗ). В Україні ферумокситол не зареєстрований.*

Переливання еритроцитів

Переливання еритроцитів залишається методом лікування ЗДА, що широко застосовується.⁴¹ Цей метод є дорогим та потенційно небезпечним. Для пацієнтів, здорових за іншими показниками, переливання еритроцитів асоціюється із додатковим ризиком, та не виконує завдання – поповнення спустошеного запасу заліза. Пероральний прийом препаратів заліза в адекватній дозі забезпечує нормалізацію рівня гемоглобіну за декілька тижнів, а внутрішньовенне введення препаратів заліза забезпечує прогнозоване збільшення в коротші терміни, коли це є клінічно важливим. Переливання еритроцитів асоціюються із несприятливими наслідками, в тому числі гіперволемією (спостерігається приблизно у 1% пацієнтів), а також із рядом імунологічних та інфекційних загроз. Отже, означений метод слід застосовувати виключно у випадках необхідності надання миттєвої, цілеспрямованої допомоги пацієнтам із анемією високого ступеня тяжкості, яка загрожує функціонуванню органу-мішені (наприклад, при стенокардії або серцевій недостатності), або при ЗДА, ускладненої серйозною, гострою кровотечею, яку не вдається зупинити. Після переливання еритроцитів завжди необхідна терапія із введенням препаратів заліза для поповнення запасу заліза в організмі.

British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011)

Показання для гемотрансфузії і пов'язані з цим ризики

Питання безпеки, високої вартості та доступності донорської крові сприяли більш ретельному вивченню практики гемотрансфузії (Департамент охорони здоров'я, 2007). Існує безліч потенційних небезпек, пов'язаних із гемотрансфузією, але частіше вони виникають через клінічні та лабораторні помилки. Окрім того, специфічні ризики для жінок дітородного віку включають потенційну сенсibiliзацію (індуковану гемотрансфузією) до антигенів еритроцитів, розглядається ризик розвитку в майбутньому гемолітичної хвороби плода.

Масивна акушерська кровотеча широко визнається як важлива причина хворобливості та смертності і вимагає оперативного використання крові та її компонентів в рамках відповідної медичної допомоги (Lewis, 2007). В останніх настановах Британського коледжу акушерства та гінекології (RCOG, 2009) вказується на необхідності всебічного охоплення міждисциплінарним підходом, поєднання як інтраопераційного порятунку клітин в цих умовах, так і стратегії щадної гемотрансфузії. Однак у випадках немасивних крововтрат дані аудиту показують, що висока частка гемотрансфузій в післяпологовому періоді можуть бути недоречними при недостатньому використанні препаратів заліза (Parker et al, 2009; Butwick et al, 2009; So-Osman et al, 2010).

Клінічну оцінку і концентрацію гемоглобіну необхідно враховувати для обрання кращого способу відновлення запасів заліза в післяпологовому періоді. Там, де немає кровотечі, рішення проводити гемотрансфузію повинно прийматися індивідуально на підставі поінформованості. У практично здорових, безсимптомних пацієнтів мало доказів на користь гемотрансфузій (ASATF, 1996). Вони повинні бути зарезервовані для жінок з тривалими кровотечами або ризиком подальшої кровотечі, з неминучим негативного впливом на серце або вираженими симптомами, які потребують термінової корекції.

Якщо після ретельного розгляду було обрано проведення гемотрансфузії, то жінки повинні бути всебічно консультовані щодо потенційних ризиків, повинна бути надана інформації в письмовому вигляді і отримана згода на проведення гемотрансфузії.

Рекомендації

При масивних акушерських кровотечах слід використовувати кров і її компоненти, як зазначено в місцевій мультидисциплінарній настанові. Щоб зменшити використання донорської крові в деяких випадках повинна зберігатися інтраопераційно втрачена кров (1A).

На додаток до настанови з масивних акушерських кровотеч, акушерські пункти повинні мати настанови щодо критеріїв проведення гемотрансфузії у жінок з анемією, які не мають активної крововтрати (1A).

Рішення щодо необхідності проведення гемотрансфузії для жінок в післяпологовому періоді повинні ґрунтуватися на ретельній оцінці, включаючи питання існування ризику кровотечі, порушення серцевої діяльності або симптомів, що вимагають невідкладної уваги, розгляд в якості альтернативного методу лікування пероральними або парентеральними препаратами заліза (1A).

Жінкам, які отримують гемотрансфузії, повинна бути надана повна інформація про показання до гемотрансфузії і доступні альтернативні методи лікування.

В медичній документації має бути задокументовано поінформовано згода. (1A)

Швидка діагностика дефіциту заліза в антенатальному періоді з подальшим призначенням препаратів заліза може зменшити необхідність в подальших гемотрансфузіях (1A).

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

ВИСНОВКИ

ЗДА залишається поширеною та серйозною проблемою. Для полегшення навантаження внаслідок цієї хвороби заходи в Австралії повинні ґрунтуватись на стратегіях, завданням яких є збільшення поінформованості лікарів та населення стосовно цієї проблеми, забезпечення доступності прийнятних засобів для перорального прийому, полегшення доступу до сучасних методів лікування із застосуванням препаратів заліза для внутрішньовенного введення, проведення проспективних досліджень для визначення епідеміології, діагностики та лікування ЗДА, необхідних для розробки настанов із найкращої практики лікування.

Коментар робочої групи: залізодефіцитна анемія є актуальним медичним питанням для України. Дана адаптована клінічна настанова висвітлює медичні аспекти, пов'язані із діагностикою та лікуванням цього стану. Медичний персонал має проводити серед громади санітарно-просвітницьку роботу всіма доступними засобами. Це буде сприяти обізнаності людей з причинами та наслідками залізодефіцитної анемії; покращить порозуміння між лікарями та пацієнтами; зменшить ресурсне навантаження на систему охорони здоров'я, пов'язане з витратами на лікування тяжких анемії та їх ускладнень та інше.

Перед сімейними лікарями ця настанова окреслює коло питань, до яких потрібно підійти з наукової точки зору. Наприклад, існує потреба в сучасних репрезентативних даних щодо норми рівня гемоглобіну в Україні, в тому числі серед дітей.

КОНФЛІКТИ ІНТЕРЕСІВ

Катріна Аллен отримала гонорар за доповідь на освітньому форумі, присвяченому лікуванню препаратами заліза. Форум був організований фірмою Aspen Pharmacare і проходив у лютому 2008 року. Вона отримала компенсацію за місцеві дорожні витрати. (Aspen є австралійським спонсором препаратів сахарози та полімальтози заліза від Vifor International). Пітер Гібсон отримав гонорар від Aspen Pharmacare за внесок в освітні зустрічі. Його заклад отримав грант для проведення досліджень від Vifor International. Саймон Роджер отримав гроші на сплату членських внесків за консультативну роботу від компаній Amgen, Roche, Vifor, Janssen-Cilag та Sandoz. Він також отримав гонорар від цих компаній за навчальні презентації та відшкодування витрат на відрядження. Кетрін Робінсон отримувала авіаквитки та оплату проживання впродовж однієї ночі безпосередньо від Aspen Pharmacare. Ці витрати були пов'язані з участю в освітньому форумі, що був організований компанією Aspen у лютому 2008 року; представлена в презентації інформація була оприлюднена в інформаційному бюлетні, за що ніякої компенсації Кетрін Робінсон не отримала.

Група австралійських експертів із дефіциту заліза отримала фінансування конференції в травні 2009 року від Австралійської та Ново-Зеландської асоціації трансфузіологів, від австралійської служби крові Червоного хреста, Департаменту охорони здоров'я штату Південна Австралія, Департаменту охорони здоров'я штату Вікторія та від NSW Clinical Excellence Commission. Кошти були використані для оплати місця проведення заходу, для оплати поїздок та розміщення тих учасників, які не фінансувалися тими установами, в яких вони працюють. Серед учасників були лікарі державних лікарень і приватні лікарі, представники австралійської служби крові Червоного хреста, Національного інституту клінічних досліджень, Національної служби з призначення лікарських засобів, Національної служби крові, Адміністрації лікувальних засобів (товарів) та Австралійської комісії з безпеки та якості. Група експертів не отримувала фінансування від представників промисловості. Також представники промисловості не були присутніми на конференції. На конференції, організованій експертною групою Департаменту програми управління здоров'ям крові штату Західна Австралія, були присутні три міжнародні лікарі (фінансування від Vifor International). Щоб скористатися візитом цих трьох лікарів, була організована зустріч в тісному колі.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ [«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)]

Sant-Rayn S Pasricha, MB BS, MPH, Haematology and Transfusion Medicine Registrar^{1,2}

Stephen C Flecknoe-Brown, MBBS, FRACP, FRCPA, Physician,³ and Senior Lecturer⁴

Katrina J Allen, MB BS, FRACP, PhD, Paediatric Gastroenterologist and Allergist,⁵ and Group Leader⁶

Peter R Gibson, MD, FRACP, Professor of Medicine,⁷ and Director of Gastroenterology and Hepatology⁸

Lawrence P McMahon, MD, BS, FRACP, Professor of Nephrology,⁷ and Director of Renal Medicine⁹

John K Olynyk, MB BS, MD, FRACP, Gastroenterologist and Hepatologist,¹⁰ and Professor, School of Medicine and Pharmacology^{11,12,13}

Simon D Roger, MD, FRACP, Nephrologist¹⁴

Helen F Savoia, MB BS, FRCPA, Haematologist¹⁵

Ramdas Tampi, MB ChB, FRACP, FRCPA, Clinical Haematologist¹⁶

Amanda R Thomson, MBBS, FRACP, FRCPA, Haematologist,¹⁷ and Transfusion Medicine Specialist¹⁸

Erica M Wood, MB BS, FRACP, FRCPA, Transfusion Medicine Specialist,² and Haematologist^{1,19}

Kathryn L Robinson, MB BS, FRACP, FRCPA, Transfusion Medicine Specialist and Haematologist^{20,21}

1. Royal Melbourne Hospital, Melbourne, VIC.
2. Australian Red Cross Blood Service, Melbourne, VIC.
3. Broken Hill Health Service, Broken Hill, NSW.
4. University Department of Rural Health, School of Public Health, Sydney Medical School, Sydney, NSW.
5. Department of Paediatrics, University of Melbourne, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC.
6. Gut and Liver Research Group, Infection, Immunity and Environment, Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, VIC.
7. Monash University, Melbourne, VIC.
8. Box Hill Hospital, Melbourne, VIC.
9. Eastern Health, Melbourne, VIC.
10. Department of Gastroenterology, Fremantle Hospital, Fremantle, WA.
11. University of Western Australia, Perth, WA.
12. Curtin Health Innovation Research Institute, Curtin University, Perth, WA.

13. Western Australian Institute of Medical Research, Perth, WA.
14. Gosford Hospital, Gosford, NSW.
15. Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC.
16. Clinipath Pathology, Perth, WA.
17. Royal North Shore Hospital, Sydney, NSW.
18. Australian Red Cross Blood Service, Sydney, NSW.
19. Department of Clinical Haematology, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University, Melbourne, VIC.
20. Australian Red Cross Blood Service, Adelaide, SA.
21. The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, SA.

БІБЛІОГРАФІЯ

«Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update» (2010)

1. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4101-4110.
2. Ganz T. Hcpicidin — a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 171-182.
3. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (1 Suppl): 257S-264S.
4. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology, 2005. http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/sbn/iron_def.pdf (accessed Sep 2010).
5. Peeling P, Dawson B, Goodman C, et al. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103: 381-391.
6. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8: 117-132.
7. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 778-787.
8. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (5 Suppl): 1280S-1284S.
9. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 734-742.
10. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
11. Oti-Boateng P, Seshadri R, Petrick S, et al. Iron status and dietary iron intake of 6–24-month-old children in Adelaide. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 250-253.
12. Karr MA, Mira M, Alperstein G, et al. Iron deficiency in Australian-born children of Arabic background in central Sydney. *Med J Aust* 2001; 174: 165-168.
13. Karr M, Alperstein G, Causer J, et al. Iron status and anaemia in preschool children in Sydney. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20: 618-622.
14. Rangan A, Aitkin I, Blight G, et al. Factors affecting iron status in 15–30 year old female students. *Asia Pac J Clin Nutr* 1997; 6: 291-295.
15. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavior of children at 4 y of age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1112-1117.
16. Hopkins RM, Gracey MS, Hobbs RP, et al. The prevalence of hookworm infection, iron deficiency and anaemia in an Aboriginal community in north-west Australia. *Med J Aust* 1997; 166: 241-244.
17. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263-2268.
18. Badami KG, Taylor K. Iron status and risk-profiling for deficiency in New Zealand blood donors. *N Z Med J* 2008; 121 (1274): 50-60.
19. World Health Organization. United Nations Children's Fund. United Nations University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001. http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf (accessed Sep 2010).
20. Grant CC, Wall CR, Brewster D, et al. Policy statement on iron deficiency in pre-school-aged children. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 513-521.

21. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statement: vitamin and mineral supplements in pregnancy. RANZCOG, 2008. <http://www.ranzcog.edu.au/publications/statements/C-obs25.pdf> (accessed Sep 2010).
22. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-153.
23. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88: 205-209.
24. Hansen TM, Hansen NE. Serum ferritin as indicator of iron responsive anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 596-602.
25. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-538.
26. Jones CH, Richardson D, Ayers S, et al. Percentage hypochromic red cells and the response to intravenous iron therapy in anaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2873-2876.
27. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83: 307-310.
28. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala, K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92: 2934-2939.
29. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 153-156.
30. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Lichtman MA, Williams WJ, Beutler E, et al, editors. *Williams hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2006: 511-553.
31. Department of General Medicine, Royal Children's Hospital. Oral iron preparations — iron supplementation. Melbourne: Department of General Medicine, Royal Children's Hospital, 2009. http://www.rch.org.au/genmed/clinical.cfm?doc_id=7883 (accessed Sep 2010).
32. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, et al. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 183-190.
33. Zumberg MS, Kahn MJ. Acquired anemias: iron deficiency, cobalamin deficiency, and autoimmune hemolytic anemia. In: Crowther MA, Ginsberg J, Schunemann HJ, et al, editors. *Evidence based hematology*. Malden MA: Blackwell Publishing, 2008: 197-205.
34. Solomons NW, Schumann K. Intramuscular administration of iron dextran is inappropriate for treatment of moderate pregnancy anemia, both in intervention research on underprivileged women and in routine prenatal care provided by public health services. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1-3.
35. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980; 243: 1726-1731.
36. Newnham E, Ahmad I, Thornton A, et al. Safety of iron polymaltose given as a total dose iron infusion. *Intern Med J* 2006; 36: 672-674.
37. Haines ML, Gibson PR. Delayed adverse reactions to total-dose intravenous iron polymaltose. *Intern Med J* 2009; 39: 252-255.
38. NSW Therapeutic Advisory Group. Iron polymaltose infusions discussion paper: rapid response to iron polymaltose infusions email discussion. NSWtag, 2008. <http://www.ciap.health.nsw.gov.au/nswtag/publications/otherdocs/IronPolymaltosediscussionpaper1208.pdf> (accessed Sep 2010).
39. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-382.
40. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Ferinject 50mg iron/ml solution for injection/infusion. Public assessment report — decentralised procedure. MHPR, 2007. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websiteresources/con014025.pdf> (accessed Sep 2010).

41. Grey DE, Finlayson J. Red cell transfusion for iron-deficiency anaemia: a retrospective audit at a tertiary hospital. *Vox Sang* 2008; 94: 138-142. (Received 1 Mar 2010, accepted 22 Jun 2010).

UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013)

1. Sinha S, Black MI et al. Profiling a-thalassemia mutation in India at state and regional levels: implications for genetic education, screening and counselling programmes. Springer science 2009.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia.
3. McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
5. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander HS, Murray C. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002.
6. National Nutrition Monitoring Bureau, Diet and Nutritional Status of Rural Population and Prevalence of Hypertension among adults in Rural Areas, NNMB Technical Report No. 24, 2006, NNMB, NIN, Hyderabad.
7. Dwivedi A and Schultink W. Reducing anaemia among Indian adolescent girls through once-weekly supplementation with iron and folic acid. *SCN News*, 2006, 31, 19-23.
8. World Bank. Public health at a glance. December 2004.
9. World Health Organization. WHO Vitamin and Mineral Nutrition/ Anaemia 2011.
10. Karine Tolentino, Jennifer F. Friedman. An Update on Anaemia in Less Developed Countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2007.
11. Yip R, Ramakrishnan U. Supplement: Forging Effective Strategies to Combat Iron Deficiency Experiences and Challenges in Developing Countries. *The American Society for Nutritional Sciences J Nutr.* 2002.
12. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy.* 2003;28:51-75.
13. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization 2001.
14. Rae Galloway, Erin Dusch, Leslie Elderet. Women's perceptions of iron deficiency and anaemia prevention and control in eight developing countries. *Science Direct, Social Science & Medicine* August 2002.

British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2005)

1. Calvey HD & Castleden CM. Gastrointestinal investigations for anaemia in the elderly: a prospective study. *Age Ageing* 1987; 16: 399–404.
2. Sayer JM & Long RG. A perspective on iron deficiency anaemia. *Gut* 1993; 34: 1297–1299.
3. McIntyre AS & Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut* 1993; 34: 1102–1107.
4. Kepczyk T & Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1283–1289.
5. Rockey DC & Cello JP. Evaluation of the gastro-intestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1691–1695.
6. Cook, IJ, Pavli P, Riley JW, Goulston KJ & Dent OF. Gastrointestinal investigation of iron deficiency anaemia. *BMJ* 1986; 292: 1380–1382.
7. Zuckerman G & Benitez J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 62–66.

8. **Hardwick RH** & Armstrong CP. Synchronous upper and lower gastrointestinal endoscopy is an effective method of investigating iron-deficiency anaemia. *Br J Surg* 1997; 84: 1725–1728.
9. **James, MW** et al. Risk factors for gastro-intestinal malignancy in patients presenting with iron deficiency anaemia. (?in press)
10. **Lucas CA**, Logan ECM & Logan RFA. Audit of the investigation and outcome of iron-deficiency anaemia in one health district. *J R Coll Physicians Lond* 1996; 30: 33–35.
11. **Yates JM**, Logan ECM & Stewart RM. Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. *Postgrad Med J* 2004; 80: 405–410.
12. **WHO**. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. 2001.
13. **Department of Health**. Referral guidelines for suspected cancer. 2000
14. **Lewis SM**, Bain BJ, & Bates I. *Dacie and Lewis Practical Haematology*, 2001 9th edn, Churchill Livingstone, London.
15. **Jolobe OM**. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2000 Apr; 22(2): 79–80.
16. **Guyatt GH**, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anaemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145–53.
17. **Cook JD**, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev* 1992; 5: 189–202.
18. **Cook JD**. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999; 318: 269–276.
19. **Cook JD**, Flowers CH & Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359–3364.
20. **Fernandez-Rodriguez AM**, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, Dominguez-Cabrera C, Hortal-Cascon L, Perez-Borges P, Vega-Diaz N, Saavedra-Santana P & Palop-Cubillo L. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1999; 34: 508–513.
21. **Mast AE**, Blinder MA, Lu Q, Flax S, & Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99: 1489–1491.
22. **MacDougall IC**, Cavill Y, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: A new approach. *Br Med J* 1992; 304: 225–226.
23. **Lee PL**, Halloran C, Trevino R, Felitti V & Beutler E. Human transferrin G277S mutation: a risk factor for iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 2001; 115: 329–33.
24. **Kroll MH**, Jiji V, Jiji R. Microcytic hypochromic anaemia associated with renal cell carcinoma. *South Med J* 1984; 77: 635–7.
25. **West J**, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB & Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Br Med J* 2004; 329: 716–718.
26. **Sahay R** & Scott BB. Iron deficiency anaemia – how far to investigate? *Gut* 1993; 34: 1427–1428.
27. **Sayer JM**, Donnelly MT, McIntyre AS, Barton R, Grundman MJ, Vicary FR & Long RG. Is colonoscopy necessary as a first line investigation in iron deficiency anaemia? *J Roy Coll Physicians Lond* 1999; 33: 543–549.
28. **Kitiyakara T**, McIntyre AS, Gorard DA. Is flexible sigmoidoscopy a useful investigation in iron deficiency anaemia without GI symptoms? *Gut* 2005; 54: suppl II, A82.
29. **Gordon S**, Bensen S & Smith R. Long-term follow up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 885–889.
30. **Davies GR**, Benson MJ, Gertner DJ, van Someren RMN, Rampton DS & Swain CP. Diagnostic and therapeutic push type enteroscopy in clinic use. *Gut* 1995; 37: 346–352.
31. **Morris AJ**, Wasson LA & MacKenzie JF. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992; 33: 887–889.

32. **Bernadino K**, Anderson PB, Bensen SP. Diagnostic yield of video capsule endoscopy for iron deficiency anaemia without overt gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2004; 126: A538.
33. **Pennazio M**, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, de Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterol* 2004; 126: 643–653.
34. **Ciacci C**, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, Palumbo A, Tortora R, Amoruso D, Mazzacca G. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 455–460.
35. **Milman N**, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterol.* 1998; 115: 268–274.
36. **Nahon S**, Lahmek P, Massard J, Lesgourgues B, Mariaud de Serre N, Traissac L, Bodiguel V, Adotti F, Delas N. *Helicobacter pylori* – associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter* 2003; 8: 573–577.
37. **Annibale B**, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, Mandelli F, Caprilli R, Delle Fave G. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 668–672.
38. **Till SH** & Grundman MJ. A prospective audit of patients presenting with iron deficiency anaemia and faecal occult blood loss. *Gut* 1992; 33 (suppl 1): S31 (abstract).
39. **Moses PL** & Smith RE. Endoscopic evaluation of iron deficiency anaemia. *Postgrad Med* 1995; 98: 213–226.
40. **Smith AG**. Prescribing iron. *Prescribers' Journal* 1997; 37: 82–87.
41. **Rimon E**, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashia T, Namir M, Levy S. Are we giving too much iron? – low dose iron therapy is effective in octogenarians with iron deficiency anaemia. *Am J Med* 2005; 117: *in press*.
42. **Joosten E**, Vander-Elst B, Billen J. Small-dose iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalised patients. *Eur J Haematol* 1997; 58: 99–103.
43. **Hallerg L**, Brune M, Rossander-Hulthen R. Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption. *Ann NY Acad Sci* 1987; 498: 324–32.
44. **Fishbane S**. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003; 6 (suppl 5):S18-S26.
45. **Silverstein SB**, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76: 74–78.
46. **British Committee for Standards in Haematology**. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol.* 2001; 113: 24–31
47. **World Health Organisation**. The prevalence of anaemia in women: A tabulation of available information, 2nd Ed. Geneva: World Health Organisation, 1992.
48. **Looker AC**, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973–6.
49. **Allen LH**. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutr Rev* 1997;55:91–101.
50. **McKenna DM**, Dockeray CJ, McCann SR. Iron deficiency in pre-menopausal females. *Ir Med J* 1989; 82: 69–70.
51. **Sayer JM**, Donnelly MT, Ching CK, Long RG. The aetiology of iron deficiency anaemia in pre-menopausal women. *Gastroenterology* 1994; 106: A26.
52. **Bini EJ**, Micale PL, Weinshel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Am J Med* 1998; 105: 281–286.
53. **Kepeczyk T**, Cremins JE, Long BD, Bachinski MB, Smith LR, McNally PR. A prospective, multidisciplinary evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 109–15.
54. **Nahon S**, Lahmek P, Lesgourgues B et al. Predictive factors of GI lesions in 241 women with iron deficiency anemia. *Am J Gastronterol* 2002; 97:590–3.

55. **Loannou GN**, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113:276–80.
56. **Luman W**, Ng KL. Audit of investigations in patients with iron deficiency anaemia. *Sing Med J* 2003; 44:504–10.
57. **Annibale B**, Lahner E, Chistolini A, et al. Endoscopic evaluation of the upper gastrointestinal tract is worthwhile in premenopausal women with iron deficiency anemia irrespective of menstrual flow. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:239–45.
58. **Green BT**, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anaemia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:104–9.
59. **Dunlop MG**. Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. *Gut* 2002;51 (Suppl V):1–28
60. **Tovey H**, Godfrey JE, Lewin MR. A gastrectomy population: 25–30 years on. *Postgrad Med J* 1990; 66:450–6.
61. **Lee JG**, Sahagun G, Oehlke MA, Lieberman DA. Serious gastrointestinal pathology found in patients with serum ferritin values ≤ 50 ng/mL. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:772–6.
62. **Joosten E**, Ghesquiere B, Linthoudt H, et al. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am J Med* 1999; 107:24–9.

British society of Gastroenterology «Guidelines for the management of iron deficiency anaemia» (2011)

1. **World Health Organisation**. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993e2005. WHO, 2008.
2. **Guralnik JM**, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anaemia. *Blood* 2004;104:2263e8.
3. **McIntyre AS**, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut* 1993;34:1102e7.
4. **Kepczyk T**, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995;40:1283e9.
5. **Rockey DC**, Cello JP. Evaluation of the gastro-intestinal tract in patients with iron deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1691e5.
6. **Cook IJ**, Pavli P, Riley JW, et al. Gastrointestinal investigation of iron deficiency anaemia. *BMJ* 1986;292:1380e2.
7. **Zuckerman G**, Benitez J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1992;87:62e6.
8. **Hardwick RH**, Armstrong CP. Synchronous upper and lower gastrointestinal endoscopy is an effective method of investigating iron-deficiency anaemia. *Br J Surg* 1997;84:1725e8.
9. **James MW**, Chen CM, Goddard WP, et al. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1197e203.
10. **Lucas CA**, Logan EC, Logan RF. Audit of the investigation and outcome of iron deficiency anaemia in one health district. *J R Coll Physicians Lond* 1996;30:33e5.
11. **Yates JM**, Logan EC, Stewart RM. Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. *Postgrad Med J* 2004;80:405e10.
12. **NHS National Institute for Health and Clinical Excellence**. Referral Guidelines for Suspected Cancer. Clinical Guidance 27, 2005. (<http://www.nice.org.uk/CG027quickrefguide>).
13. **Hamilton W**, Lancashire R, Sharp D, et al. The importance of anaemia in diagnosing colorectal cancer: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Cancer* 2008;98:323e7.
14. **Lewis SM**, Bain BJ, Bates I. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9th edn. London: Churchill Livingstone, 2001.

15. **Jolobe OM.** Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2000;22:79e80.
16. **Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al.** Laboratory diagnosis of iron-deficiency anaemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145e53.
17. **Cook JD, Baynes RD, Skikne BS.** Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev* 1992;5:189e202.
18. **Cook JD.** The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999;318:269e76.
19. **Cook JD, Flowers CH, Skikne BS.** The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359e64.
20. **Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, et al.** Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:508e13.
21. **Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al.** Clinical utility of the reticulocyte haemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002;99:1489e91.
22. **MacDougall IC, Cavill I, Hulme B, et al.** Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ* 1992;304:225e6.
23. **Lee PL, Halloran C, Trevino R, et al.** Human transferrin G277S mutation: a risk factor for iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 2001;115:329e33.
24. **Kroll MH, Jiji V, Jiji R.** Microcytic hypochromic anaemia associated with renal cell carcinoma. *South Med J* 1984;77:635e7.
25. **Regge D, Laudi C, Galatola G, et al.** Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009;301:2453e61.
26. **Sahay R, Scott BB.** Iron deficiency anaemia: how far to investigate? *Gut* 1993;34:1427e8.
27. **Lewis NR, Scott BB.** Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:47e54.
28. **Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, et al.** IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1078e82.
29. **West J, Logan RF, Smith CJ, et al.** Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716e18.
30. **Gordon S, Bensen S, Smith R.** Long-term follow-up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. *Am J Gastroenterol* 1996;91:885e9.
31. **McLoughlin MT, Tham TC.** Long-term follow-up of patients with iron deficiency anaemia after a negative gastrointestinal evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:872e6.
32. **Davies GR, Benson MJ, Gertner DJ, et al.** Diagnostic and therapeutic push type enteroscopy in clinic use. *Gut* 1995;37:346e52.
33. **Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, et al.** Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57:125e36.
34. **Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al.** Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643e53.
35. **Laine L, Sahota A, Shah A.** Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology* 2010;138:1673e80.
36. **Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al.** Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003;52:496e501.
37. **Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al.** *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455e60.

38. **Milman N**, Rosenstock S, Andersen L, et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268e74.
39. **Nahon S**, Lahmek P, Massard J, et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? *Helicobacter* 2003;8:573e7.
40. **Annibale B**, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668e72.
41. **Hershko C**, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Hamatologica* 2005;90:585e95.
42. **Kaye PV**, Garsed K, Ragunath K, et al. The clinical utility and diagnostic yield of routine gastric biopsies in the investigation of iron-deficiency anaemia: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2883e9.
43. **Till SH**, Grundman MJ. A prospective audit of patients presenting with iron deficiency anaemia and faecal occult blood loss. *Gut* 1992;33(Suppl 1):S31. (abstract).
44. **Moses PL**, Smith RE. Endoscopic evaluation of iron deficiency anemia. A guide to diagnostic strategy in older patients. *Postgrad Med* 1995;98:213e26.
45. **Smith AG**. Prescribing iron. *Prescribers' J* 1997;37:82e7.
46. **Crosby WH**, O'Neil-Cutting MA. A small dose iron tolerance test as an indicator of mild iron deficiency. *JAMA* 1984;251:1986e7.
47. **Joosten E**, Vander-Elst B, Billen J. Small-dose iron absorption testing in anemic and non-anemic elderly hospitalised patients. *Eur J Haematol* 1997;58:99e103.
48. **Hallberg L**, Brune M, Rossander-Hulthen R. Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption? *Ann N Y Acad Sci* 1987;498:324e32.
49. **Fishbane S**. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003;6(Suppl 5):S18e26.
50. **Silverstein SB**, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74e8.
51. **Breyman C**, Gliga F, Bejenariu C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anaemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:67e73.
52. **Kulnigg S**, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for the treatment of anaemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERRINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182e92.
53. **Van Wyck DB**, Mangione A, Morrison J, et al. Large dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Transfusion* 2009;49:2719e28.
54. **Murphy MF**, Wallington TB, Kelsey P, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24e31.
55. **World Health Organisation**. The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information. 2nd edn. Geneva: World Health Organisation, 1992.
56. **Looker AC**, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973e6.
57. **Allen LH**. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutr Rev* 1997;55:91e101.
58. **McKenna DM**, Dockeray CJ, McCann SR. Iron deficiency in pre-menopausal females. *Ir Med J* 1989;82:69e70.
59. **Sayer JM**, Donnelly MT, Ching CK, et al. The aetiology of iron deficiency anaemia in premenopausal women. *Gastroenterology* 1994;106:A26.
60. **Bini EJ**, Micale PL, Weinshel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Am J Med* 1998;105:281e6.
61. **Kepczyk T**, Cremins JE, Long BD, et al. A prospective, multidisciplinary evaluation of premenopausal women with iron-deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:109e15.

62. **Nahon S**, Lahmek P, Lesgourgues B, et al. Predictive factors of GI lesions in 241
63. women with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:590e3.
64. **Ioannou GN**, Rockey DC, Bryson CL, et al. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002;113:276e80.
65. **Luman W**, Ng KL. Audit of investigations in patients with iron deficiency anaemia. *Singapore Med J* 2003;44:504e10. Annibale B, Lahner E, Chistolini A, et al. Endoscopic evaluation of the upper gastrointestinal tract is worthwhile in premenopausal women with iron deficiency anemia irrespective of menstrual flow. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:239e45.
66. **Bini EJ**, Micale PL, Weinshel EH. Gastrointestinal endoscopy in premenopausal women with iron deficiency anemia: determination of the best diagnostic approach. *Am J Gastroenterol* 1997;94:1715.
67. **Cairns SR**, Scofield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666e90.
68. **Siddiqui U**, Proctor DD. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:59e69.
69. **Tovey FI**, Godfrey JE, Lewin MR. A gastrectomy population: 25e30 years on. *Postgrad Med J* 1990;66:450e6.
70. **Lee JG**, Sahagun G, Oehlke MA, et al. Serious gastrointestinal pathology found in patients with serum ferritin values #50 ng/ml. *Am J Gastroenterol* 1998;93:772e6.
71. **Joosten E**, Ghesquiere B, Linthoudt H, et al. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am J Med* 1999;107:24e9.

British Committee for Standards in Haematology «UK guidelines on the management of iron deficiency in Pregnancy» (2011)

1. Abraham, S.C., Yardley, J.H., Wu, T.T. (1999) Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. *American Journal of Surgical Pathology* 23, 1241–1247.
2. Adams, P.C., Reboussin, D.M., Press R.D., Barton, J.C., Acton, R.T., Moses, G.C., Leiendecker-Foster, C., McLaren, G.D., Dawkins F.W., Gordeuk V.R., Lovato, L., Eckfeldt, J.H. (2007) Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron binding capacity *The American Journal of Medicine* 120, 999.
3. Al, R.A., Unlubilgin, E., Kandemir, O., Yalvac, S., Cakir, L., Haberal, A. (2005) Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology* 106, 1335-1340.
4. Alfirevic, Z., Blum, J., Walraven, G., Week, A., Winikoff, B. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. (2007) *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99, S198-201.
5. American Society of Anesthesiologists Task Force. (1996) Practice guidelines for component therapy. *Anaesthesiology* 84, 723–747.
6. Anderson, S.A. (1991) Guidelines for the assessment and management of iron deficiency in women of childbearing age. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition 1-36.
7. Arnold, D.L., Williams, M.A., Miller, R.S., Qiu, C., Sorensen, T.K. (2009) Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption placentae – a retrospective case control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology research* 35, 446-452.
8. Asif, N., Hassan, K., Mahmud, S., Abbass Zaheer, H., Naseem, L., Zafar, T., Shams, R. (2007) Comparison of serum ferritin levels in three trimesters of pregnancy and their correlation with increasing gravidity. *International Journal of Pathology* 5, 26-30.
9. Baker M.D. Iron. In: Noji EK, Kelen GD, eds. *Manual of toxicologic emergencies*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989:496-506.

10. Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka N-E, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anaemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 123:S15-S19.
11. Beard, J.L. (2008) Why iron deficiency is important in infant development. *Journal of Nutrition* 138, 2534–2536.
12. Beard, J.L., Hendricks, M.K., Perez, E.M., Murray-Kolb, L.E., Berg, A., Vernon-Feagans, L., Irlam, J., Isaacs, W., Sivem, A., Tomlinson, M. (2005) Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *Journal of Nutrition* 135, 267-272.
13. Bhandal, N., Russell, R. (2006) Intravenous versus oral therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 113, 1248–1252.
14. Bothwell, T.H. (2000) Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *American Journal Clinical Nutrition* 72, 257S-264S.
15. Brabin, B.J., Hakimi, M., Pelletier, D. (2001) An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *Journal of Nutrition* 131, 604S-615S.
16. Breymann, C., Gliga, F., Bejenariu, C., Strzhova, N. (2007) Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 101, 67-73.
17. Breymann, C. (2002) Iron supplementation during pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review* 13, 1–29.
18. Broche, D.E., Gay, C., Armand-Branger, S., Grangeasse, L., Terzibachian, J.J. (2005) Severe anaemia in the immediate post-partum period. Clinical practice and value of intravenous iron. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 123, S21-S27.
19. Butwick, A.J., Aleshi, P., Fontaine, M., Riley, E.T., Goodnough, L.T. (2009) Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center. *International Journal Obstetric Anesthesia* 18, 302-308.
20. Choi, J., Im, M., Pai, S. (2000) Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clinical Chemistry* 46: 725-727.
21. Cogswell, M.E, Parvanta, I., Ickes, L., Yip, R., Brittenham, G.M. (2003) Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birthweight: a randomised controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 78, 773-781.
22. Colomer, J., Colomer, C., Gutierrez, D., Jubert, A., Nolasco, A., Donat, J., Fernandez-Delgado, R., Donat, F., Alvarez-Dardet, C. (1990) Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 4, 196–204.
23. de Benoist, B., McLean, E., Egli, I., Cogswell, M. (Eds) (2008) WHO Global Database on Anaemia. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Dept of Health. Better Blood Transfusion HSC 2007/001.
24. Devrim, E., Tarham, I., Erguder, I.B. (2006) Oxidant/antioxidant status of placenta, blood and cord samples from pregnant women supplemented with iron. *Reproductive sciences* 13, 502-505.
25. Dowdle, W. (1989) Centers for Disease Control: CDC Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 38, 400–404.
26. Ekiz, E., Agaoglu, L., Karakas, Z., Gurel, N., Yalcin, I. (2005) The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *The Hematology Journal* 5, 579–583.
27. Funk, F., Ryle, P., Canclini, C., Neiser, S., Geisser, P. (2010) The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 60, 345-353.
28. Gambling, L., Danzeisen, R., Gair, S., Lea, R.G., Charania, Z., Solanky, N., Joory, K.D., Srail, S.K., McArdle, H. J. (2001) Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins in vivo and in vitro. *Biochemical Journal* 356, 883-889.
29. Garn, S.M., Ridella, S.A., Petzold, A.S., Falkner, F. (1981) Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Seminars in Perinatology* 5, 155-62.

30. Gozzard, D. (2011) When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Design, Development and Therapy* 5, 51–60
31. Gregory, J.R., Foster, K., Tyler, H., Wiseman, M. (1990) *The Dietary and Nutritional Survey of British Adults*, London, Her Majesty's Stationery Office.
32. Haas, J.D., Brownlie, T. (2001) Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *Journal of Nutrition* 131, 676S-690S.
33. Hallberg, L., Bengtsson, C., Lapidus, L., Lindstedt, G., Lundberg, P-A., Hultén L. (1993) Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *British Journal of Haematology* 85,787–98.
34. Halliwell, B., Gutteridge, J.M. (1999) *Free radicals in medicine and biology*. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press.
35. Heilmann, L. (1987) Blood rheology and pregnancy. *Baillière's Clinical Haematology* 1, 777-799.
36. Insel, B.J., Schaefer, C.A., McKeague, I.W., Susser, E.S., Brown, A.S. (2008) Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Archives of General Psychiatry* 65, 1136-1144.
37. Institute of Medicine. (1993) *Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management among U.S. children and women of childbearing age*. Washington DC: National Academy Press.
38. Komolafe, J.O., Kuti, O., Ijadunola, K.T., Ogunniyi, S.O. (2003) A comparative study between intramuscular iron dextran and oral ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Journal Obstetrics and Gynaecology* 23, 628-631.
39. Lewis, G (ed) 2007. *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: CEMACH.
40. Lund, E.K., Fairweather-Tait, S.J., Warf, S.G., Johnson, I.T. (2001) Chronic exposure to high levels of dietary iron fortification increases lipid peroxidation in the mucosa of the rat large intestine. *Journal of Nutrition* 131, 2928–2931.
41. Lynch, SR. (1997) Interaction of iron with other nutrients. *Nutritional Review* 55, 102-110.
42. Lyseng-Williamson, K.A., Keating, G.M. (2009) Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 69, 739-756.
43. Makrides, M., Crowther, C.A., Gibson, R.A., Gibson, R.S., Skeaff, C.M. (2003) Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 78, 145-153.
44. McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., de Benoist, B. (2009) *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System 1993-2005*. *Public Health Nutrition* 12, 444-454.
45. Milman, N., Bergholt, T., Byg, K., Eriksen, L., Hvas, A.M. (2007) Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *European Journal of Haematology* 79, 39-46.
46. Murphy, J.F., O'Riordan, J., Newcombe, R.G., Coles, E.C., Pearson, J.F. (1986) Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *The Lancet* 327, 992-995. NICE Clinical guideline CG62: (2008) Antenatal Care.
47. Palma, S., Perez-Iglesias, R., Prieto, D., Pardo, R., Llorca, J., Delgado-Rodriguez, M. (2008) Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case control study. *Journal of Epidemiology Community Health* 62, 120-124.
48. Parker, J., Thompson, J., Stanworth, S. (2009) A retrospective one-year singlecentre survey of obstetric red cell transfusions. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 18, 309-313.
49. Pasricha, S., Flecknoe-Brown, S., Allen, K. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Medical Journal of Australia* 193, 525-532.

50. Pena-Rosas, J.P., Viteri, F.E. (2006) Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD004736.
51. Peña-Rosas, J.P., Viteri, F.E. (2009) Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4.
52. Perewusnyk, G., Huch, R., Huch, A., Breyman, C. (2002) Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *British Journal of Nutrition* 88, 3-10.
53. Perez, E.M., Hendricks, M.K., Beard, J.L., Murray-Kolb, L.E., Berg, A., Tomlinson, M., Irlam, J., Isaacs, W., Njengele, T., Sive, A., Vernon-Feagans, L. (2005) Mother-infant Interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *Journal of Nutrition* 135, 850-855.
54. Puolakka, J., Jänne, O., Vihko, R. (1980) Evaluation by Serum Ferritin Assay of the Influence of Maternal Iron Stores on the Iron Status of Newborns and Infants. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 59, 53-56
55. Prendiville, W., Harding, J.E., Elbourne, D.R., Stirrat, G.M. (1988) The Bristol third stage trial: active versus physiological management of the third stage of labour. *British Medical Journal* 297, 1295-1300.
56. Ramsey, M., James, D., Steer, P. (2000) *Normal values in pregnancy*. 2nd ed. London: WB Saunders.
57. Reveiz, L., Gyte, G.M.L., Cuervo, L.G. (2007) Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2.
58. Rogers, J., Wood, J., McCandlish, R., Ayers, S., Truesdale, A., Elbourne, D. (1998) Active versus expectant management of the third stage of labour: the Hinchingsbrooke randomised controlled trial. *Lancet* 351, 693-699.
59. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2007) *Blood Transfusions in Obstetrics*. RCOG Green-top guideline.
60. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2009) *Postpartum haemorrhage, Prevention and Management*. RCOG Green-top guideline 52.
61. Ryan, K., Bain, B., Worthington, D. (2010) Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *British Journal of Haematology* 149, 35-49.
62. Sagen, N., Koller, O., Haram, K. (1982) Haemoconcentration in severe preeclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 89, 802-805.
63. Schiffman, R.B., Thomasson, J.E., Evers, J.M. (1989) Role of ferritin supported in diagnosis of anemias of pregnancy. *American Journal Obstetrics Gynecology* 161, 258-259.
64. Scholl, T.O., Hediger, M.L. (1994) Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition* 59, S492-501.
65. Seid, M.H., Derman, R.J., Baker, J.B., Banach, W., Goldberg, C., Rogers, R. (2008) Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199, 435.
66. Skikne, B., Baynes, R.D. (1994) Iron absorption. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (Eds). *Iron metabolism in health and disease*. Saunders, London. 151-187.
67. Sloan, N.L., Jordan, E.A., Winikoff, B. (1995) *Does iron supplementation make a difference?* Arlington, VA: MotherCare Project, John Snow, Inc, MotherCare Working Paper no. 15.
68. Solomons, N.W., Schumann, K. (2004) Intramuscular administration of iron dextran is inappropriate for treatment of moderate pregnancy anaemia, both in intervention research on underprivileged women and in routine prenatal care provided by public health services. *American Journal of Clinical Nutrition* 79: 1-3.
69. So-Osman, C., Cicilia, J., Brand, A., Schipperus, M., Berning, B., Scherjon, S. (2010) Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient--a retrospective audit. *Vox Sang.* 98, 65-69.

70. Stolfus, R.J., Dreyfuss, M. (1998) Guidelines for the use of iron supplementation to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). ILSI Press, Washington, DC.
71. Tapiero, H., Gaté, L., Tew, K.D. (2001) Iron: deficiencies and requirements. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 55, 324-332.
72. UK Forum on Haemoglobin Disorders. Sickle Cell Disease in Childhood: standards and guidelines for clinical care. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme 2006. <http://sct.screening.nhs.uk/publications.htm#ClinicalCareGuidelines>
73. Van den Broek, N.R., Letsky, E.A., White, S.A., Shenkin, A. (1998) Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *British Journal of Haematology* 103, 817–824.
74. Van Wyk, D.B., Martens, M.G. (2007) Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anaemia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 110, 267-278.
75. Viteri, F.E. (1997) Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutritional Reviews* 55, 195–209.
76. WHO. (2001) Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. WHO/NHD/01.3, Geneva.

Клінічна настанова лікарні Короля Едуарда (м. Перт, Західна Австралія)

1. Centres for Disease Control and Prevention. Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1998;47(No. RR-3).
2. Breyman C, Bian X, Blanco-Capito LR, et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. **Journal of Perinatal Medicine**. 2010;38:1-8.
3. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. **Annals of Haematology**. 2008;87:949-59.
4. Reveiz L, Gyte GMI, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. **The Cochrane Database of Systematic reviews**. 2007(2).
5. Johnson TA. Anaemia. In: Luesley DM, Baker PN, editors. **Obstetrics and Gynaecology An evidence-based text for MRCOG**. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2010. p. 139-43.
6. Pavord S, Myers B, Robinson B, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. **Br J Haematol**. 2012;156(5):588-600.
7. South Australian Perinatal Practice Guidelines Chapter 60 Anaemia in pregnancy. South Australia [Updated 2012 May 22; cited 2013 December 17]. Available from: <http://www.health.sa.gov.au/ppg/Default.aspx?tabid=95>
8. Milman N. Iron and pregnancy - a delicate balance. **Annals of Hematology**. 2006;85:559-65.
9. Pasricha SRS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. **MJA**. 2010;193(9):525-32.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95 Anemia in Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**. 2008;112(1):201-7.
11. Bryant C, Larsen S. Anaemia in pregnancy. **The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**. 2009;11(3):17-8.
12. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, et al. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part 1 - Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**. 2010;23(12):1323-43.
13. Lloyd C. Medical disorders associated with pregnancy. In: Fraser DM, Cooper MA, editors. **Myles Textbook for Midwives**. 15th ed. London: Churchill Livingstone; 2009. p. 361-96.
14. Lee AI, Okam MM. Anemia in Pregnancy. **Haematology and Oncology Clinics of North America**. 2011;25:241-59.

15. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomised dose-response trial. **European Journal of Clinical Nutrition**. 2009;63:183-90.
16. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, et al. Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80mg ferrous iron daily in pregnant women. **Acta Obstetrics and Gynecology Scandanavia**. 2005;84(238-247).
17. Penney DS, Miller KG. Nutritional Counselling for Vegatarians During Pregnancy and Lactation. **Journal of Midwifery & Women's Health**. 2008;53(1):37-44.
18. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron Deficiency Anemia. **American Family Physician**. 2007;75:671-8.
19. The Royal Australian College of General Practitioners, Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists, Pharmaceutical Society of Australia. **Australian Medicines Handbook** 51. Adelaide2008.
20. Lloyd C. Medical disorders associated with pregnancy. In: Fraser DM, Cooper MA, editors. **Myles textbook for Midwives**. 15th ed. London: Churchill Livingstone; 2009. p. 361-95.
21. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Vitamin and Mineral Supplementation in Pregnancy. **College Statement C-Obs 25**. 2008