

Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии (обзор литературы)

В.В.Лебедев, В.Г.Демихов, А.В.Дмитриев, М.Аиари, М.А.Фомина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Железодефицитная анемия (ЖДА) достаточно хорошо изучена. Однако в клинической практике существует ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой дефицита железа, следствием которых является высокая распространенность ЖДА и дефицита железа в России. Одной из проблем остается вопрос выбора лекарственного препарата для пероральной терапии ЖДА, а именно сравнительная эффективность и безопасность препаратов двух- и трехвалентного железа. Солевые препараты двухвалентного железа давно и часто используют в клинической практике. Они имеют более высокую биодоступность. Однако, по данным литературы, вероятность развития неблагоприятных явлений при применении солевых препаратов двухвалентного железа часто выше, чем при использовании препаратов трехвалентного железа. Анализ данных литературы свидетельствует о равной эффективности этих двух групп препаратов железа у пациентов с ЖДА.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, лечение, двухвалентные препараты железа, трехвалентные препараты железа, эффективность, безопасность, нежелательные явления

Для цитирования: Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Аиари М., Фомина М.А. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(4): 5–12. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-5-12

A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia (Review of literature)

V.V.Lebedev, V.G.Demikhov, A.V.Dmitriev, M.Aiari, M.A.Fomina

Academician I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation

Iron-deficiency anaemia (IDA) has been studied well enough. But in clinical practice there are a number of problems related to diagnosis, treatment and prevention of iron deficiency, resulting in a high incidence of IDA and iron deficiency in Russia. One of the problems remains a choice of a medicinal formulation for oral IDA therapy, namely, a comparative efficacy and safety of ferrous (+2) and ferric (+3) iron preparations. Ferrous iron salts have long and often been used in clinical practice. They have a higher bioavailability. But according to literature data, the possibility of development of adverse events in using ferrous iron salt formulations is often higher than when using ferric iron preparations. Analysis of literature data is demonstrable of an equal efficacy of these two groups of iron drugs in patients with IDA.

Key words: iron deficiency, iron-deficiency anaemia, treatment, ferrous iron preparations, ferric iron preparations, efficacy, safety, adverse events

For citation: Lebedev V.V., Demikhov V.G., Dmitriev A.V., Aiari M., Fomina M.A. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr.* (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(4): 5–12. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-5-12

Для корреспонденции:

Лебедев Вячеслав Вячеславович, аспирант кафедры педиатрии с курсом детской хирургии и педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, врач-педиатр Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России

Адрес: 390029, Рязань, ул. Строителей, 5-В

Телефон: (4912) 50-5735

E-mail: lebedev@hemacenter.org

Статья поступила 16.05.2016 г., принята к печати 22.12.2016 г.

For correspondence:

Vyacheslav V. Lebedev, MD, PhD student at the chair of paediatrics with the course of paediatric surgery and paediatrics, faculty of additional professional training, Acad. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, paediatrician at the Research and Clinical Centre of Haematology, Oncology and Immunology, Acad. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University

Address: 5-B, Stroiteley street, Ryazan, 390029, Russian Federation

Phone: (4912) 50-5735

E-mail: lebedev@hemacenter.org

The article was received 16.05.2016, accepted for publication 22.12.2016

По данным ВОЗ, анемией страдают около 1,6 млрд человек в мире [1]. Наиболее подвержены риску развития анемии дети раннего возраста (273 млн детей в возрасте до 5 лет в мире), беременные и женщины фертильного возраста (анемия регистрируется у 528 млн женщин в мире) [2]. Железодефицитная анемия (ЖДА) – наиболее частый вид анемии (более 1 млрд пациентов во всем мире) [2]. Распространенность ЖДА в развивающихся странах значительно выше, чем в странах с развитой экономикой [3–5].

ЖДА ассоциируется с повышенным риском преждевременных родов у беременных, снижением работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам у взрослых [6–9]. У детей ЖДА способна приводить к нарушению когнитивных функций, а также может быть причиной частых респираторных инфекций [8–12]. Таким образом, проблема ЖДА является весьма актуальной для системы здравоохранения.

ЖДА достаточно хорошо изучена. Однако в клинической практике в нашей стране существует ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой дефицита железа (ДЖ), а именно: плохой учет пациентов с ЖДА, отсутствие единых стандартов диагностики и лечения ЖДА, медленное внедрение в клиническую практику современных информативных лабораторных тестов для диагностики ДЖ (сывороточный ферритин, растворимый трансферриновый рецептор, гепцидин), неудовлетворительные результаты лечения и профилактики ЖДА, о чем свидетельствует высокая распространенность ДЖ и ЖДА у детей, женщин репродуктивного возраста и беременных [2, 3].

Пероральные препараты железа составляют основу лечения и профилактики ЖДА. Выбор лекарственного препарата для пероральной терапии ЖДА, а именно сравнительная эффективность и безопасность препаратов двух- и трехвалентного железа – одна из нерешенных проблем в клинической практике.

Характеристика пероральных препаратов железа

Для лечения ДЖ в настоящее время используют препараты железа, которые различаются по содержанию элементарного железа, его валентности и своему составу [13] (табл. 1).

Лечение ЖДА направлено на нормализацию концентрации гемоглобина (Hb) и насыщение железом депо. Чаще всего это достигается путем перорального применения препаратов двух- или трехвалентного железа, которые имеют

разную биодоступность, эффективность и частоту нежелательных явлений (НЯ).

Регуляция метаболизма железа

Регуляция обмена железа осуществляется в несколько этапов. Основным местом всасывания железа является тонкая кишка. Железо в пище содержится в основном в трехвалентном состоянии (негемовое железо), но лучше всасывается в двухвалентном состоянии (большая часть в составе гема). Степень усвоения железа определяется рядом факторов, которые могут как препятствовать, так и способствовать его абсорбции. Негемовое железо всасывается намного хуже, чем гемовое, так как процесс абсорбции негемового железа сильно зависит от его взаимодействия с различными пищевыми компонентами.

В щеточной кайме дуоденального энтероцита пищевое железо (трехвалентное) под воздействием соляной кислоты желудочного сока и при непосредственном участии дуоденальной ферроредуктазы (дуоденального цитохрома В или duodenal cytochrome В – DCYTB) высвобождается из пищи и превращается в двухвалентное железо (рис. 1). Этот процесс ускоряется аскорбиновой кислотой, восстанавливающей железо и образующей с ним хелатные комплексы, а также ионами меди. До 90% железа всасывается в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах тощей кишки. При ДЖ зона всасывания расширяется дистально, захватывая слизистую оболочку верхнего отдела подвздошной кишки, что приводит к значительному повышению абсорбции железа.

В настоящий момент известно несколько белков-переносчиков, участвующих в обмене железа (табл. 2). Пройдя через щеточную кайму двенадцатиперстной кишки, железо в двухвалентном состоянии переносится внутрь клетки двухвалентным переносчиком металла (divalent metal transporter 1 – DMT1), кодируемым геном *SLC11A2*. DMT1, кроме железа, может транспортировать другие двухвалентные катионы, в том числе марганца и кобальта. Затем железо может быть доставлено к митохондриям и к базолатеральной мембране неизвестным в настоящее время транспортером, а часть железа – перейти в состав внутриклеточного ферритина. При участии белка ферропортина 1 (ferroportin 1 – FPN1) железо переходит через базолатеральную мембрану и под воздействием гепестина (hephaestin – HEPH) происходит его экскреция из энтероцита. Гепатоциты получают железо из циркуляции или как свободное железо, или как трансферрин-связанное (через трансферриновый рецептор-1 или -2). Трансферриновый рецептор-2 может служить «сенсором» для циркулирующего трансферрин-связанного железа, тем самым влияя на экспрессию гепцидина. Гепцидин секретируется в циркуляцию, где блокирует опосредованное ферропортином высвобождение железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов.

Таблица 1. Виды пероральных препаратов железа

Препараты двухвалентного железа		Препараты трехвалентного железа	
органические соли	неорганические соли	органические соединения	неорганические соединения
Глюконат железа	Сульфат железа	Протеин	Железа (III) ГПК
Фумарат железа	Хлорид железа	сукциниллат	
Лактат железа		железа	

Таблица 2. Транспортные белки, регулирующие обмен железа в организме человека

Название белка	Сокращенное название белка	Функция
Дуоденальный цитохром В	DCYTB	Переводит железо из трехвалентного состояния в двухвалентное
Двухвалентный транспортер металла 1	DTM1	Переносит железо через щеточную кайму
Ферропортин 1	FPN1	Переносит железо через базолатеральную мембрану
Гепестин	HEPH	Феррооксидаза базолатеральной мембраны
Гепцидин	HEPC	Циркулирующий пептидный гормон, отрицательный регулятор гемопоэза

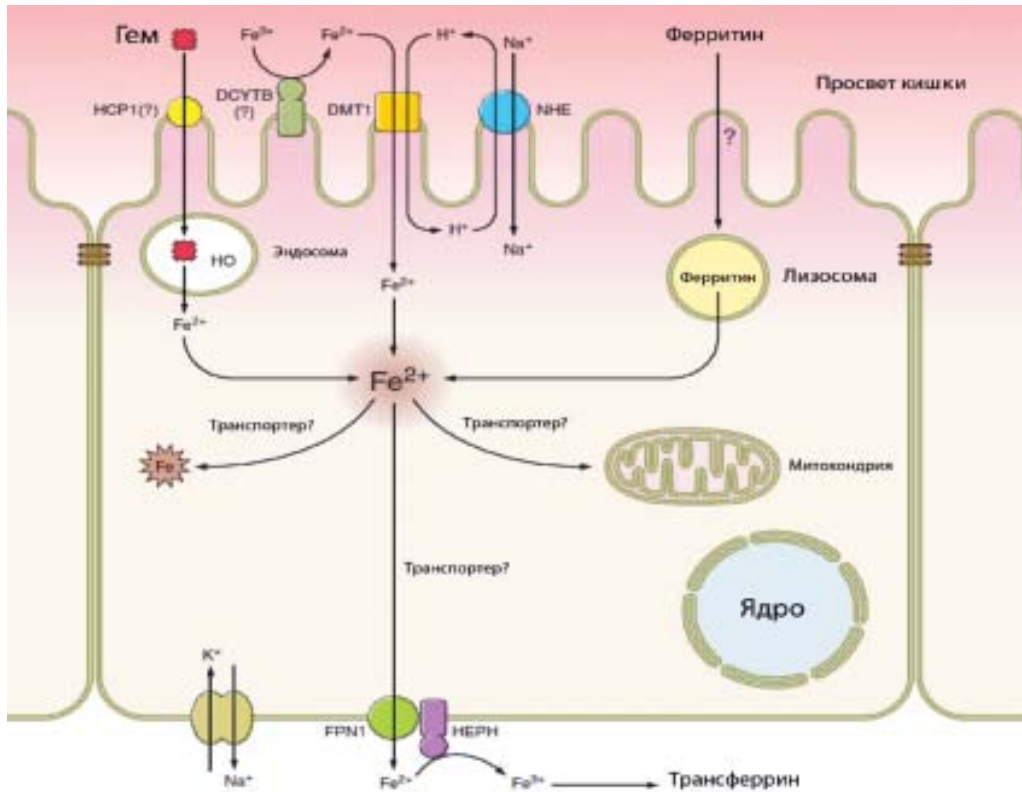


Рис. 1. Механизм абсорбции железа (цит. по [14]).

Железо поступает в энтероцит в форме гемового, негемового железа, а также в форме ферритина. Транспорт гема, вероятнее всего, осуществляется с помощью эндоцитоза с последующим освобождением от железа гема в эндосоме посредством гемоксигеназы (НО). Участие транспортера гемового железа (HCP1) и/или других белков в этом процессе еще не установлено. Негемовое трехвалентное железо должно быть переведено в двухвалентное железо с помощью дуоденального цитохрома В (DCYTB), а затем транспортировано в клетки с помощью двухвалентного переносчика металла 1 (DMT1). Железо из ферритина всасывается в энтероцит через неизвестный механизм и, скорее всего, затем освобождается в лизосомах. В настоящее время еще не изучен механизм переноса железа внутри клетки. Через базолатеральную мембрану железо проникает благодаря ферропортину 1 (FPN1). Перевод железа в трехвалентное состояние осуществляется с помощью гепестина (HEPN). В итоге, трехвалентное железо связывается с трансферрином в интерстициальной жидкости или в сосудистом русле и распространяется по всему организму.

Особенности биодоступности препаратов двухвалентного железа

После приема внутрь препарата железа около 10–15% содержащегося в нем двухвалентного железа всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках за счет механизма пассивного транспорта (перенос вещества по градиенту концентрации) [15–20]. Интенсивность абсорбции железа значительно возрастает при его дефиците и при усиленном эритропоэзе. У пациентов с ДЖ всасывание железа может возрастать до 50–60%. Этот процесс контролируется синтезом эритроферрона (erythroferrone – ERFE) и гепцидина, между которыми установлена выраженная обратная связь [14] (рис. 2).

Максимальная концентрация двухвалентного железа в сыворотке крови достигается через 2–4 ч после его приема. В крови железо связывается с трансферрином и в трехвалентном состоянии транспортируется к местам гемопоэза и в специфические депо. После связывания железа с апоферритином оно депонируется в печени, селезенке и костном мозге в форме ферритина. Железо проникает через плацентарный барьер, минимальные количества железа экскретируются с грудным молоком. Период полувыведения железа составляет 6 ч.

Доказано, что в кишечнике железо всасывается в двухвалентном состоянии. Благодаря этому, биодоступность желе-

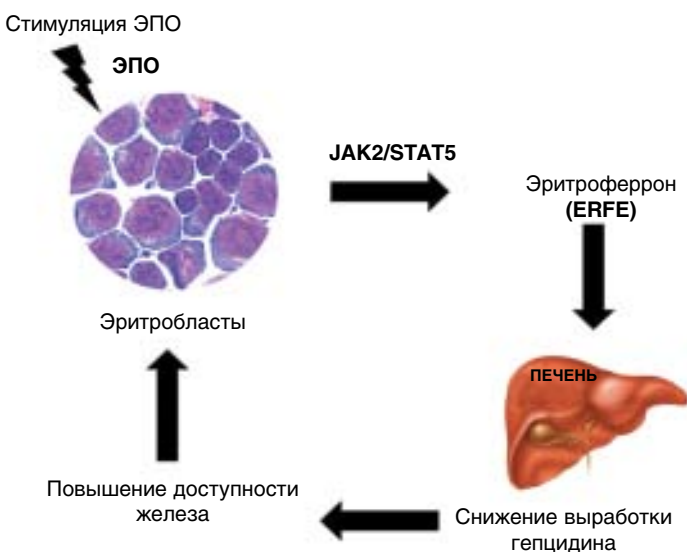


Рис. 2. Связь регуляторов эритропоэза в метаболизме железа (цит. по [21]).

Повышение продукции эритропоэтина (ЭПО) вследствие гипоксии, развивающейся на фоне ЖДА, стимулирует эритробласты костного мозга, которые увеличивают синтез эритроферрона (ERFE). Последний тормозит синтез гепцидина гепатоцитами. Снижение концентрации гепцидина приводит к увеличению абсорбции железа в ЖКТ и усилению его реутилизации из депо, что повышает доступность железа для эритроидных клеток.

за (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) отличается от таковой двухвалентного железа и, по данным разных авторов, составляет от 2–4 до 10% [22–24]. Интенсивность абсорбции железа зависит от степени ДЖ (чем больше выраженность ДЖ, тем больше всасывание) и от дозы препарата (чем выше доза, тем меньше всасывание).

Всосавшееся железо депонируется в форме ферритина, главным образом в печени. Железо, входящее в состав железа (III) ГПК, не обладает прооксидантными свойствами, что уменьшает степень оксидативного стресса.

Исследования на животных не выявили существенной разницы в биодоступности препаратов железа [25]. Эффективность препаратов, содержащих двухвалентное железо, доказана в многочисленных исследованиях (степень доказательности 1А). Солевые препараты двухвалентного железа давно и часто используют в клинической практике. Из солевых препаратов железа чаще используют сульфат железа, в связи с его низкой стоимостью и высокой эффективностью. Однако частота НЯ при применении солей двухвалентного железа больше, чем при использовании препаратов трехвалентного железа [25–32]. Количество исследований по оценке сравнительной эффективности применения препаратов двух- и трехвалентного железа невелико. Изучению данной тематики у взрослых посвящено несколько работ зарубежных авторов [25–27, 29, 30, 33, 34]. Количество работ, посвященных этой проблеме у детей, также весьма ограничено [31, 32, 35–38]. При этом публикации отечественных авторов по данной тематике практически отсутствуют.

Методы оценки токсичности препаратов железа

Известно, что препараты, содержащие железо, могут вызывать усиленное образование продуктов окислительной модификации белков, тем самым увеличивая оксидативный стресс [26, 27, 39–41]. Все формы жизни сохраняют восстанавливающую среду внутри своих клеток. Нарушение этой среды вызывает повышение содержания токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы. В результате действия реактивных форм кислорода такие важные компоненты клетки, как липиды и ДНК, окисляются. У человека оксидативный стресс является причиной или важной составляющей многих серьезных заболеваний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, а также одним из факторов, влияющих на процессы старения [42].

В настоящее время наиболее изученным вариантом окислительной модификации белков является формирование карбонильных производных в результате окисления боковых аминокислотных остатков полипептидной цепи [43]. Положение о том, что белки чрезвычайно чувствительны к действию свободных радикалов, дает основание считать оценку их окислительного повреждения ранним и надежным маркером окислительного стресса [44, 45].

Существует множество методов для определения карбонильных производных: флуориметрический и радиометрический методы, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, капиллярный электрофорез, иммуноферментный анализ, спектрофотометрический метод. Все перечисленные методы имеют свои преимущества и недостатки, однако наиболее информативным счита-

ется спектрофотометрический метод, основанный на регистрации 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в реакции карбонилирования производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-dinitrophenylhydrazine – 2,4-DNP) [46].

Для корректной интерпретации полученных результатов необходим новый подход к анализу данных, который позволит комплексно оценить и проанализировать количество карбонильных производных, с учетом стадии окислительного стресса и нарушения конформации белков. Для этой цели на базе Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России (Рязань) был разработан способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях, имеющий огромные перспективы для применения в медицине [47]. Данная методика может быть использована для оценки токсичности препаратов железа.

Критерии эффективности терапии пероральными препаратами железа

Эффективность лечения пероральными препаратами железа оценивают по основным критериям: ретикулоцитоз на 7–10-й день от начала терапии, повышение концентрации Нв более чем на 10 г/л через 1 мес от начала терапии и восполнение запасов железа (нормализация концентрации ферритина сыворотки крови) через 3–6 мес лечения.

В отечественной и зарубежной литературе существует очень мало работ, посвященных универсальному гуморальному регулятору метаболизма железа – гепцидину, который является отрицательным регулятором обмена железа. Изначально низкий уровень гепцидина при ДЖ постепенно повышается по мере восполнения запасов железа, что может быть использовано в качестве критерия эффективности терапии препаратами железа [48].

Опыт применения препаратов двух- и трехвалентного железа у взрослых

Незначительное количество работ по сравнительной эффективности и безопасности применения препаратов двух- и трехвалентного железа не позволяет сформировать достаточную доказательную базу. Большинство публикаций посвящено сравнительной оценке этих препаратов при лечении анемии у взрослых пациентов и беременных женщин.

P.Jacobs et al. в исследованиях показали, что при использовании эквивалентных доз сульфата железа (5–50 мг) и fumarата железа (100 мг), а также железа (III) ГПК не обнаружено статистически значимого различия величины абсорбции как физиологических (5 мг), так и терапевтических (50 мг для сульфата железа и 100 мг для fumarата железа) доз железа при сравнении препаратов сульфата железа, fumarата железа и (III) ГПК с использованием методики двойных изотопов [25, 28]. Средняя скорость поглощения для исследованных препаратов была одинакова. Также обнаружена обратная корреляция между скоростью абсорбции и концентрацией ферритина сыворотки крови в группах пациентов, применявших для лечения ЖДА препараты сульфата железа и железа (III) ГПК. Было подчеркнуто, что незначительное снижение степени абсорбции препаратов железа (III) ГПК по сравнению с препаратами двухвалентного железа компенсируется меньшим количеством НЯ со сторо-

ны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, применение препаратов железа (III) ГПК не вызывало перенасыщения железом организма человека.

В более поздних публикациях P.Jacobs et al. показали, что скорость повышения концентрации Hb у больных с анемией приблизительно одинакова при лечении препаратами двух- и трехвалентного железа [26, 27]. При этом авторы акцентировали внимание на том, что восстановление запасов железа в организме пациента, регистрируемое по повышению концентрации ферритина в сыворотке крови, происходит быстрее при использовании препаратов двухвалентного железа, но количество НЯ у пациентов, получавших препараты двухвалентного железа, значительно больше.

R.Langstaff et al. сравнивали количество НЯ при использовании препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения взрослых пациентов с ЖДА [29]. В исследование были включены 126 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа получала сульфат железа, 2-я группа – препарат железа (III) ГПК. При использовании железа (III) ГПК отмечалась значительно меньшая частота НЯ, чем при применении препаратов двухвалентного железа. Целевая концентрация Hb была достигнута к 9-й неделе лечения в обеих группах.

L.Saha et al. сравнили эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа у беременных женщин с ЖДА [30]. В исследование были включены 100 беременных женщин в возрасте 20–40 лет со сроком гестации от 14 до 27 нед, концентрацией Hb менее 90 г/л и концентрацией ферритина сыворотки крови менее 12 мкг/л. Авторы также учитывали стоимость курса лечения препаратами железа. Скорость восстановления гематологических показателей была приблизительно одинаковой в обеих группах, количество НЯ оказалось значительно больше в группе пациентов, получавших препарат двухвалентного железа. Стоимость лечения была сопоставима в обеих группах.

R.Ortiz et al. провели открытое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование, которое включало 80 беременных женщин с ЖДА, разделенных случайным образом на 2 группы: 1-я группа применяла препарат двухвалентного железа, 2-я группа – препарат железа (III) ГПК [49]. Авторы показали одинаковую эффективность препаратов двух- и трехвалентного железа и статистически значимо меньшее количество НЯ при применении железа (III) ГПК для лечения ЖДА у беременных.

Опыт применения препаратов двух- и трехвалентного железа у детей

Первое исследование по данной теме провели B.Schmidt et al. в 1985 г. [35]. В обеих группах пациентов (1-я группа применяла препарат двухвалентного железа, 2-я группа – препарат железа (III) ГПК, по 15 пациентов в каждой группе) отмечалась нормализация исходно низкой концентрации Hb. Однако у 30% детей, получавших сульфат железа, выявлялось темное окрашивание зубов.

J.Murahovschi et al. проводили сравнительную оценку безопасности и эффективности препаратов двух- и трехвалентного железа у детей с ДЖ в период реконвалесценции от острых респираторных заболеваний [31]. В исследование были включены 49 детей в возрасте от 6 мес до 3,5 года. Оба препарата были одинаково эффективны (концентрации

Hb и ферритина сыворотки крови нормализовались приблизительно в одинаковые сроки), но хорошая переносимость препаратов железа наблюдалась у 88% пациентов, получавших препарат трехвалентного железа, и у 66% пациентов, получавших препарат двухвалентного железа.

В исследовании F.Haliois et al. было показано, что использование препаратов двухвалентного железа оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект по сравнению с препаратами трехвалентного железа, а частота НЯ была приблизительно одинакова в исследуемых группах (2 исследуемые группы, рандомизированные случайным образом, по 50 детей в каждой) [37].

L.Jaber et al. сравнили эффективность препаратов двух- и трехвалентного железа для профилактики развития ЖДА в детском возрасте [32]. Авторы показали, что оба препарата предотвращают развитие ЖДА. Препараты двухвалентного железа являются более эффективными, но вызывают большее количество НЯ. Восстановление запасов железа произошло у 49 (94,2%) из 52 пациентов, принимавших препарат двухвалентного железа, и у 43 (81,1%) из 53 пациентов, принимавших препарат трехвалентного железа, при этом НЯ наблюдались у 47 и 25% детей соответственно.

B.Yasa et al. провели большое рандомизированное исследование, в которое были включены 103 ребенка с ЖДА в возрасте старше 6 мес [38]. Как при использовании железа (III) ГПК, так и при применении препарата двухвалентного железа через 1 и 4 мес от начала терапии наблюдался прирост концентрации Hb и ферритина сыворотки крови. При использовании железа (III) ГПК наблюдалось статистически значимо меньшее количество НЯ.

P.Santiago представил клинический обзор, проанализировав многочисленные исследования, и сделал заключение о том, что соли двухвалентного железа являются препаратами выбора при лечении ЖДА, учитывая их высокую эффективность, приемлемую переносимость и низкую стоимость [17]. Препараты железа (III) ГПК имеют меньшую биодоступность, а доказательство их клинической эффективности требует проведения дополнительных исследований.

В обзоре Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) отмечается, что в целом пероральные препараты железа (III) ГПК не имеют преимуществ перед традиционным использованием солевых препаратов железа для лечения ЖДА [50].

Мы провели ретроспективный анализ гематологических показателей пациентов с ЖДА, получавших пероральные препараты железа в период 2010–2015 гг. на базе Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России [51]. Были проанализированы истории болезни 271 ребенка в возрасте от 6 мес до 17 лет с подтвержденным диагнозом ЖДА. Сравнивали эффективность терапии и количество НЯ при использовании препаратов двух- и трехвалентного железа. Через 3 мес от начала лечения в обеих группах пациентов была достигнута целевая концентрация Hb, концентрация Hb статистически значимо в группах не отличалась. Для оценки безопасности применения препаратов железа учитывали НЯ, возникшие в ходе лечения. При применении препаратов двухвалентного

железа НЯ отмечались чаще, чем при использовании препаратов железа (III) ГПК, однако различия оказались статистически не значимыми (11,9 против 6,6%; $p > 0,05$).

Заключение

Клинических исследований по сравнительной эффективности и безопасности применения препаратов двух- и трехвалентного железа у пациентов с ЖДА в клинической практике недостаточно. Врачи-гематологи отдают предпочтение солевым препаратам двухвалентного железа, педиатры и акушеры-гинекологи чаще используют препараты железа (III) ГПК. Анализ литературы свидетельствует о необходимости проведения дополнительных клинических исследований по этой теме.

Литература

- World Health Organization, World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2002.
- Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database of Anaemia. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2008.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16-25.
- Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(6):558-64.
- Eussen S, Alles M, Uijtershout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):80-92.
- Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001; 131(2S-2):676S-88S; discussion 688S-90S.
- Kozuki N, Lee AC, Katz J; Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012;142(2):358-62.
- Domellöf M. Benefits and harms of iron supplementation in iron-deficient and iron-sufficient children. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2010;65:153-62; discussion 162-5.
- Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1261-76.
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006; 64(5, Pt 2):S34-43; discussion S72-91.
- Walter T. Infancy: mental and motor development. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(3, Suppl):655-61; discussion 661-6.
- Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, Sefil Y, Demir D. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):426-30.
- Стуклов НИ, Семенова ЕН. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? *Журнал международной медицины*. 2013;1(2):47-55.
- Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1741-4.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Хаджидис АК. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2010;1:1-9.
- Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17(2):69-89.
- Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World J*. 2012;2012:846824.
- Schümann K, Classen HG, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K, Biesalski HK. Bioavailability of oral vitamins, minerals, and trace elements in perspective. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(4):369-80.
- Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33.
- Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin Ther*. 1985;7(5):568-73.
- Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84.
- Nagpal J, Choudhury P. Iron formulations in pediatric practice. *Indian Pediatr*. 2004;41(8):807-15.
- Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(6):743-8.
- Geisser P, Müller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(1A):100-4.
- Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. A comparative study. *S Afr Med J*. 1979;55(26):1065-72.
- Jacobs P, Wood L, Bird AR. Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology*. 2000;5(1):77-83.
- Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apher*. 1993;8(2):89-95.
- Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1984;15(5-6):367-77.
- Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM. Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Br J Clin Res*. 1993;4:191-8.
- Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Med Gen Med*. 2007;9(1):1.
- Murahovschi J, Stein ML, Caraffa RC, Cesar R, et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate. *Revista Paulista de Pediatria*. 1987;5:97-104.
- Jaber L, Rigler S, Taya A, Tebi F, Baloum M, Yaniv I, et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):585-8.
- Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(1A):122-9.
- Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontura IB, D'Agnoluzzo R, Horta VF, Alves JGB. Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimatosado. *Arquivos Brasileiros de Medicina*. 1992;66:253-8.
- Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL. Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency. *Folha Med*. 1985;90:25-9.
- Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yılmaz D, Aydınok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;94(1):79-86.
- Haliotis FA, Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(6):320-5.
- Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr*. 2011; 2011:524520.

39. Tuomainen TP, Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with nonionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutrition Research*. 1999;19(8):1121-32.
40. Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(11):782-4.
41. Čolak E. New markers of oxidative damage to macromolecules. *JMB*. 2008;27(1):1-16.
42. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*. 2006;52(4):601-23.
43. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1-2):23-8.
44. Hawkins CL, Morgan PE, Davies MJ. Quantification of protein modification by oxidants. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(8):965-88.
45. Garcia-Garcia A, Rodriguez-Rocha H, Madayiputhiya N, Pappa A, Panayiotidis MI, Franco R. Biomarkers of protein oxidation in human disease. *Curr Mol Med*. 2012;12(6):681-97.
46. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1990;186:464-78.
47. Фомина МА, Абаленихина ЮВ. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Рязань: РИО РязГМУ, 2014;36-9.
48. Левина АА, Казюкова ТВ, Цветаева НВ, Сергеева АИ, Мамукова ЮЛ, Романова ЕА и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2008;87(1):67-74.
49. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1347-52.
50. Oral iron for Anemia: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Rapid response report. Summary with critical appraisal. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0084957/pdf/PubMedHealth_PMH0084957.pdf.
51. Лебедев ВВ, Абаленихина ЮВ, Демихов ВГ, Дмитриев АВ, Фомина МА. Влияние пероральной ферротерапии на процесс окислительной модификации белков у детей с железодефицитной анемией. Материалы Международной конференции IT + M&Eс'2016 «Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». Под ред. Глориозова ЕЛ. Гурзуф, 2–12 июня 2016 г. Весенняя сессия. М.: ООО «Институт новых информационных технологий», 2016;180-6.
6. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001;131(2S-2):676S-88S; discussion 688S-90S.
7. Kozuki N, Lee AC, Katz J; Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012;142(2):358-62.
8. Domellöf M. Benefits and harms of iron supplementation in iron-deficient and iron-sufficient children. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2010;65:153-62; discussion 162-5.
9. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1261-76.
10. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006;64(5, Pt 2):S34-43; discussion S72-91.
11. Walter T. Infancy: mental and motor development. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(3, Suppl):655-61; discussion 661-6.
12. Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, Sefil Y, Demir D. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):426-30.
13. Stuklov NI, Semenova EN. Lechenie zhelezodefitsitnoi anemii. Chto vazhnee, effektivnost' ili perenosimost'? Sushchestvuet li optimal'noe reshenie? *Zhurnal mezhdunarodnoi meditsiny*. 2013;1(2):47-55. (In Russian).
14. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1741-4.
15. Gromova OA, Torshin IYu, Khadzhidis AK. Analiz molekulyarnykh mekhanizmov vozdeistviya zheleza (II), medi, margantsa v patogeneze zhelezodefitsitnoi anemii. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoeconomika*. 2010;1:1-9. (In Russian).
16. Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17(2):69-89.
17. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World J*. 2012;2012:846824.
18. Schümann K, Classen HG, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K, Biesalski HK. Bioavailability of oral vitamins, minerals, and trace elements in perspective. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(4):369-80.
19. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33.
20. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin Ther*. 1985;7(5):568-73.
21. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84.
22. Nagpal J, Choudhury P. Iron formulations in pediatric practice. *Indian Pediatr*. 2004;41(8):807-15.
23. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(6):743-8.
24. Geisser P, Müller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(1A):100-4.
25. Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. A comparative study. *S Afr Med J*. 1979;55(26):1065-72.
26. Jacobs P, Wood L, Bird AR. Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology*. 2000;5(1):77-83.
27. Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apher*. 1993;8(2):89-95.
28. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1984;15(5-6):367-77.

References

1. World Health Organization, World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2002.
2. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database of Anaemia. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2008.
3. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16-25.
4. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(6):558-64.
5. Eussen S, Alles M, Uijtershout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):80-92.

29. Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM. Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Br J Clin Res.* 1993;4:191-8.
30. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Med Gen Med.* 2007; 9(1):1.
31. Murahovschi J, Stein ML, Caraffa RC, Cesar R, et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate. *Revista Paulista de Pediatria.* 1987;5:97-104.
32. Jaber L, Rigler S, Taya A, Tebi F, Baloum M, Yaniv I, et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(8):585-8.
33. Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittelforschung.* 1987;37(1A): 122-9.
34. Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontura IB, D'Agnoluzzo R, Horta VF, Alves JGB. Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimatosado. *Arquivos Brasileiros de Medicina.* 1992;66:253-8.
35. Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL. Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency. *Folha Med.* 1985; 90:25-9.
36. Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yılmaz D, Aydinok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res.* 2003;94(1):79-86.
37. Haliotis FA, Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(6): 320-5.
38. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr.* 2011; 2011:524520.
39. Tuomainen TP, Nyysönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with nonionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutrition Research.* 1999;19(8):1121-32.
40. Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(11):782-4.
41. Čolak E. New markers of oxidative damage to macromolecules. *JMB.* 2008;27(1): 1-16.
42. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52(4):601-23.
43. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta.* 2003;329(1-2):23-8.
44. Hawkins CL, Morgan PE, Davies MJ. Quantification of protein modification by oxidants. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(8):965-88.
45. Garcia-Garcia A, Rodriguez-Rocha H, Madayiputhiya N, Pappa A, Panayiotidis MI, Franco R. Biomarkers of protein oxidation in human disease. *Curr Mol Med.* 2012;12(6):681-97.
46. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464-78.
47. Fomina MA, Abalenikhina YuV. Sposob kompleksnoi otsenki sodержaniya produktov oksislitel'noi modifikatsii belkov v tkanyakh i biologicheskikh zhidkostyakh: metodicheskie rekomendatsii. GBOU VPO RyazGMU Minzdruva Rossii. Ryazan': RIO RyazGMU, 2014;36-9. (In Russian).
48. Levina AA, Kazyukova TV, Tsvetaeva NV, Sergeeva AI, Mamukova Yul, Romanova EA, et al. Hepsidin as regulator of iron homeostasis. *Pediatria. Journal named after G.N.Speransky.* 2008;87(1):67-74. (In Russian).
49. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1347-52.
50. Oral iron for Anemia: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Rapid response report. Summary with critical appraisal. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0084957/pdf/PubMedHealth_PMH0084957.pdf.
51. Lebedev VV, Abalenikhina YuV, Demikhov VG, Dmitriev AV, Fomina MA. Vliyanie peroral'noi feroterapii na protsess oksislitel'noi modifikatsii belkov u detei s zhelezodefitsitnoi anemie. *Materialy Mezhdunarodnoi konferentsii IT + M&E`2016 «Informatsionnye tekhnologii v meditsine, biologii, farmakologii i ekologii».* Pod red. Glorizova EL. Gurzuf, 2–12 iyunya 2016 g. Vesennaya sessiya. Moscow: OOO «Institut novykh informatsionnykh tekhnologii», 2016;180-6. (In Russian).

Информация о соавторах:

Демихов Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России
Адрес: 390029, Рязань, ул. Строителей, 5-В
Телефон: (4912) 50-5735
E-mail: demix777@yandex.ru

Дмитриев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии с курсом детской хирургии и педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России
Адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9
Телефон: (4912) 46-0801
E-mail: aakavd@yandex.ru

Манел Аиари, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, врач акушер-гинеколог
Адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9
Телефон: (4912) 46-0801
E-mail: manoukrasiva@gmail.com

Фомина Мария Алексеевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Минздрава России
Адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9
Телефон: (4912) 46-0801
E-mail: marya.fom@mail.ru

Information about co-authors:

Valeriy G. Demikhov, DSc in medicine, professor, director of the Research and Clinical Centre of Haematology, Oncology and Immunology, Acad. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University
Address: 5-B, Stroiteley street, Ryazan, 390029, Russian Federation
Phone: (4912) 50-5735
E-mail: demix777@yandex.ru

Andrey V. Dmitriev, DSc in medicine, head of the chair of paediatrics with the course of paediatric surgery and paediatrics, faculty of additional professional training, Acad. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University
Address: 9, Visokovoltynaya street, Ryazan, 390026, Russian Federation
Phone: (4912) 46-0801
E-mail: aakavd@yandex.ru

Manel Aiari, MD, PhD student at the chair of obstetrics and gynaecology, Acad. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, obstetrician-gynaecologist
Address: 9, Visokovoltynaya street, Ryazan, 390026, Russian Federation
Phone: (4912) 46-0801
E-mail: manoukrasiva@gmail.com

Maria A. Fomina, PhD in biology, associate professor at the chair of biological chemistry with the course of clinical laboratory diagnostics, faculty of additional professional training, Acad. I.P.Pavlov Ryazan State Medical University
Address: 9, Visokovoltynaya street, Ryazan, 390026, Russian Federation
Phone: (4912) 46-0801
E-mail: marya.fom@mail.ru