

Огляди

УДК: 612.392.45

РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, А. С. Смирнова, О. К. Кашанская, И. А. Мильнер
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

В обзоре представлены современные данные литературы о механизмах интестинальной абсорбции и регуляции обмена железа в организме человека. Отдельное внимание уделено факторам, приводящим как к дефициту этого микроэлемента, так и к его избытку. Описаны методы оптимальной фармакологической коррекции данных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обмен железа

РОЛЬ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

М. Т. Ватутін, Н. В. Калінкіна, Г. С. Смирнова, О. К. Кашанська, І. А. Мільнер
Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

В огляді представлені сучасні дані літератури стосовно механізмів інтестинальної абсорбції та регуляції обміну заліза в організмі людини. Окрему увагу надано чинникам, що приводять як до дефіциту цього мікроелементу, так і до його надлишку. Описано методи оптимальної фармакологічної корекції даних станів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: обмін заліза

THE ROLE OF IRON IN THE HUMAN ORGANISM

M. T. Vatutin, N. V. Kalinkina, G. S. Smyrnova, O. K. Kashanska, I. A. Milner
Donetsk National Medical University named by M. Gorkiy, Ukraine

This review presents recent data of literature on the mechanisms of iron absorption in the human organism. Separately we marked factors that can lead to iron deficiency or overload. The methods of optimal pharmacological correction of these states were described.

KEY WORDS: iron metabolism

Железо является важнейшим микроэлементом, который входит в состав более 100 ферментов организма человека и принимает участие в дыхании, кроветворении, иммунобиологических процессах и окислительно-восстановительных реакциях. Концентрация его в плазме широко варьируется и у здорового человека составляет 10,8–28,8 мкмоль/л [1]. Ежедневная потеря железа чрезвычайно мала (около 1 мг/сут.). В основном она осуществляется за счет десквамация эпителиальных клеток кишечника и кожи, микрокровотечений, выведения с желчью и мочой. Компенсация этих потерь имеет фундаментальное значение и происходит путем абсорбции железа из пищи [2].

Интестинальная абсорбция представляет главный этап этого процесса, который тщательно регулируется общим содержанием железа в организме, эритропоэтической активностью и выраженностью гипоксии. Однако механизмы интестинальной абсорбции и регуляции обмена железа в организме человека до сих пор изучены недостаточно.

Обмен железа

Как известно, в пищевых продуктах содержится 2 типа железа — гемовое (красное мясо) и негемовое или ионизированное (овощи, фрукты, зерновые культуры). При среднем поступлении с пищей 10–20 мг железа в сутки у здорового человека около 1–2 мг

абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [3]. Наиболее интенсивно этот процесс происходит в двенадцатиперстной и начальных отделах тощей кишки. Желудок играет лишь незначительную роль в усвоении железа, т.к. в нем абсорбируется не более 1–2 % от общего количества поступающего микроэлемента. В процессе прохождения железа через апикальную и базолатеральную мембраны абсорбирующих эпителиальных клеток участвуют 2 вида транспортеров [4]. Негемовое железо переносится интестинальным дивалентным катионом DMT1 (divalent metal transporter 1). При этом атомы трехвалентного железа (Fe^{3+}), поступившие с пищей, сначала редуцируются в атомы двухвалентного (Fe^{2+}) ферриредуктазой, а затем захватываются DMT1 [5]. Вторым транспортером негемового железа внутрь энтероцита является комплекс мобильферрин-интегрин, механизм действия которого еще не совсем ясен. Считается [6], что внутриклеточная железосвязывающая молекула мобильферрина получает ионы железа от DMT1 и транспортирует микроэлемент в цитозоль. В базолатеральной мембране энтероцита присутствует другой транспортер — IREG1/ferroportin/MTP1 (iron regulated protein1/ferroportin/metal transporter protein1), который окисляет Fe^{2+} до Fe^{3+} и транспортирует его в кровь.

Механизм транспортировки гемового железа внутрь энтероцита также остается мало изученным. Считается [7], что гемовое железо освобождается от белковых цепей в ЖКТ и в виде металлопорфирина всасывается энтероцитами кишечника. Внутри клетки происходит расщепление гема гем-оксигеназой-1 с высвобождением Fe^{2+} . Далее, с помощью белковой транспортной системы IREG1/ferroportin/MTP1, ионы окисляются до Fe^{3+} , связываются с трансферрином и покидают энтероцит, выходя в ток крови [8].

Высвобождение абсорбированного железа в сторону общей циркуляции происходит с помощью трансмембранных белков ферропортина [9] и гепестина [10]. Последний является ферроксидазой и обеспечивает взаимопревращение Fe^{2+} и Fe^{3+} . Интенсивность поступления микроэлемента в кровь зависит от соотношения содержания в плазме свободного, моножелезистого и дижелезистого (насыщенного) трансферрина. Комплекс трансферрин-железо поступает главным образом в костный мозг (КМ), где

используется для эритропоэза, небольшая часть — в депо (преимущественно в печени) и еще меньшее количество ассимилируется тканями для образования миоглобина, некоторых ферментов тканевого дыхания, нестойких комплексов железа с аминокислотами и белками [11, 12]. В транспорте железа принимает участие и лактоферрин [13, 14] — железосвязывающий гликопротеин, который является эволюционно самым молодым представителем семейства трансферринов. Лактоферрин абсорбирует железо из интестинальных эпителиальных клеток, а затем также транспортирует его к печени и другим органам.

Депонирование железа осуществляется ферритином — белком, который преимущественно содержится в макрофагах КМ, печени и селезенке. В случае избытка железа в организме ферритин преобразуется в гемосидерин. Основную железодепонирующую функцию выполняет ферритин печени, тогда как в слизистой оболочке тонкого кишечника он отвечает за перенос железа, абсорбированного энтероцитами к трансферрину плазмы крови. Ферритин системы фагоцитирующих макрофагов абсорбирует железо, которое высвобождается после деструкции энтероцитов, для его реутилизации.

Регуляция гомеостаза железа

Существует множество механизмов, участвующих в поддержании гомеостаза железа. Так, белки, регулирующие обмен железа IRP1 и IRP2 (Iron Regulatory Protein), позволяют каждой клетке определять его количество [15]. В том случае, когда содержание железа в клетке достаточное, IRP перенаправляет его к ферритину. В условиях железodefицита происходит связывание IRP с IRE (iron-responsive element) ферритина, что приводит к снижению уровня последнего и увеличению концентрации трансферрина.

Интенсивность всасывания железа из ЖКТ регулируется количеством этого микроэлемента, поступающего с пищей (алиментарный регулятор), его общим содержанием в организме (депо-регулятор или регулятор запасов железа), а также активностью эритропоэза в костном мозге (эритроидный регулятор).

В последние годы установлено [16], что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин — 25-аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени, моноцитах и нейтро-

филах, а также в альвеолярных макрофагах. Отмечено [17], что под действием провоспалительных цитокинов происходит гиперпродукция гепсидина, который блокирует рецепторы ферропортина — белка, транспортирующего железо как из энтероцитов, так и макрофагов в кровь. Таким образом, с одной стороны, это может нарушать абсорбцию железа из кишечника, а с другой — приводить к его избыточному скоплению в макрофагах, что затрудняет его использование для построения гемоглобина.

Имеются данные [18], что в регуляции обмена железа также играет роль HFE (Human hemochromatosis protein) — протеин, который является своеобразным «информатором» потребности организма в железе. Кроме того, HFE, взаимодействуя с β_2 -микроглобулином, может конкурировать с железом за связывание с рецепторами трансферрина 1-го типа (RTf1). Результаты ряда исследований [19] показали, что снижение уровня HFE приводит к уменьшению концентрации гепсидина и, соответственно, увеличению уровня сывороточного железа.

Еще одним регулирующим звеном гомеостаза железа является 2-й тип рецептора трансферрина (RTf2) [20]. Он также способен связывать трансферрин в зависимости от pH крови, но с аффинностью в 25 раз меньшей, чем у RTf1. Так, при pH крови 7,4 отмечается высокая способность связывания дижелезистого трансферрина с RTf2, которая существенно снижается с уменьшением pH. Предполагают [21], что RTf2 «информирует» гепатоциты о количестве сывороточного железа. Согласно этой гипотезе утрата функции RTf2 может привести к снижению захвата железа гепатоцитами и снижению выработки гепсидина, что вызовет увеличение интестинальной абсорбции железа и уменьшение его захвата макрофагами.

В обмене железа важную роль играют витамины и некоторые микроэлементы: витамин С принимает участие в восстановлении Fe^{3+} в Fe^{2+} и процессе высвобождения железа из депо; дефицит рибофлавина сопровождается увеличением экскреции железа с мочой; снижение уровня пиридоксина отражается на состоянии аминокислотного обмена (лизина, гистидина, метионина), участвующих в процессе всасывания железа в кишечнике; эргокальциферол участвует в переносе железа из депо в КМ. В настоящее время известно, что медь входит в состав множества фер-

ментов и белков, которые участвуют в окислении Fe^{2+} и его связывании с трансферрином.

Изменение содержания железа в сыворотке крови

Дефицит железа может быть обусловлен следующими причинами [22, 23]: хронической кровопотерей (геморрой, обильные меноррагии и т. п.), недостаточным поступлением железа с пищей (вегетарианство), усиленным его расходом (периоды интенсивного роста и развития, беременность и лактация), нарушением всасывания при патологии ЖКТ или избыточном употреблении фосфатов, оксалатов, кальция или танина, его конкурентным потреблением (глистные инвазии), а также гиповитаминозом.

Недостаток железа в крови часто наблюдается при системных, эндокринных заболеваниях и патологии печени. Так, S. Agrawal et al. [24] обследовали 214 пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА). Анемия была диагностирована в 71 % случаев, при этом железodefицитная анемия (ЖДА) развилась у 48 % больных. В другом исследовании [25] анемия была зарегистрирована у 85 % больных РА, 60 % из которых имели ЖДА.

Результаты нашего исследования [26] показали, что среди обследованных 65 больных РА анемия была диагностирована в 64,6 % случаев. При этом клиническими особенностями РА у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина являлись его более тяжелое и длительное течение, высокая степень активности и низкое качество жизни по сравнению с больными без анемии.

Известно, что при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) происходит активация различных провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины, фактор некроза опухоли- α), действие которых может приводить к изменению метаболизма железа. При СЗСТ возникновение ЖДА также обусловлено снижением всасывания ионов железа в ЖКТ, прежде всего, в результате поражения его слизистой оболочки нестероидными [27] и стероидными противовоспалительными препаратами [28], метотрексатом [29], нарушением её трофики вследствие системного воспаления [30], развитием микронутриентной недостаточности [31]. Как известно, любой воспалительный процесс сопровождается интенсификацией свободно-радикального окисления. В ответ

на это происходит компенсаторная активация антиоксидантной системы, основными компонентами которой являются витамины (А, С и Е), микроэлементы (селен, медь, цинк и др.) и ферменты (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы и др.). Большинство из этих веществ принимает участие во всасывании, транспортировке и других процессах обмена железа в организме человека.

Эндокринные заболевания, такие как гипотиреоз и сахарный диабет (СД) также могут сопровождаться снижением уровня железа в сыворотке крови. ЖДА, развивающаяся у 30 % больных гипотиреозом, чаще обусловлена снижением всасывания железа в тонком кишечнике вследствие атрофии и отека его слизистой, отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз. Для гипотиреоза характерно также снижение агрегации тромбоцитов, что может усугубить кровоточивость и привести к развитию постгеморрагической ЖДА. Имеются данные [32], что заместительная терапия гипотиреоза может приводить к нормализации уровня железа в сыворотке крови и исчезновению симптомов ЖДА. Анемия со сниженным уровнем железа у больных СД наблюдается в 19–38 % случаев. Наиболее частыми причинами ее развития являются нарушение продукции эритропоэтина, всасывания железа и витаминов [33, 34]. Интересно, что эффективное лечение ЖДА у больных СД приводит к достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина [35].

ЖДА также часто сопровождает заболевания печени. Причинами её возникновения в этих случаях являются кровотечения из варикозно расширенных вен, а также нарушение гемостаза при возникновении тромбоцитопении или дефиците факторов свертываемости крови. Так, согласно данным Semba R. D. et al. [36], ЖДА была зарегистрирована у 46,7 % пациентов, страдающих вирусным гепатитом С. Авторы отметили, что развитие анемии ассоциировалось с увеличением тяжести гепатита и смертности больных. В другом исследовании [37], ЖДА была диагностирована у 25,7 % больных таким гепатитом. При этом, согласно данным многофакторного регрессионного анализа, проведенного авторами, параметром, предсказывающим вероятность возникновения ЖДА, является уровень RTf.

Анемия при злокачественных новообразованиях встречается в 65 % случаев, из которых ЖДА составляет 27 % [38]. В развитии анемии в этом случае, прежде всего, играет роль хроническая кровопотеря, замещение нормальных клеток КМ малигнизированными, а также миелотоксическое действие противоопухолевых препаратов. Так, у 21 % больных колоректальным раком была диагностирована ЖДА [39], при этом у пациентов, получавших химиотерапию, ЖДА развивалась чаще, по сравнению с теми, кто ее не получал. Интересно, что дефицит железа и анемия активируют оксидативный стресс и вызывают повреждение ДНК, что в свою очередь может увеличить риск канцерогенеза [40].

Причинами увеличения уровня железа в сыворотке крови могут быть его избыточное потребление (например, при повышенном его содержании в питьевой воде), а также неконтролируемый прием препаратов железа и оральных контрацептивов. Так [41], у 46 женщин, получавших препараты, содержащие эстроген на протяжении 2-х лет, было зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня сывороточного железа по сравнению с контрольной группой ($132,7 \pm 47,6$ нг/дл; $104,0 \pm 34,3$ нг/дл, соответственно). Как уже было сказано ранее, при избытке железа в организме происходит накопление гемосидерина, патологически высокое содержание которого в ретикулоэндотелиальных клетках паренхиматозных органов приводит к гемосидерозу. Симптоматический гемосидероз встречается при наследственных и приобретенных гемолитических анемиях, некоторых инфекционных болезнях (возвратном тифе, бруцеллезе, малярии) и циррозе печени. Первичный гемосидероз, к примеру, эссенциальный легочный или наследственный гемохроматоз, характеризуется преимущественно локальным накоплением железа (легкие, кожа).

Коррекция уровня железа

Коррекция низкого уровня железа прежде всего заключается в устранении возможных его этиологических факторов. При наличии ЖДА больным назначают пероральные или парентеральные формы препаратов железа [42]. Последние применяют при плохой переносимости пероральных форм или ограниченной возможности их абсорбции в кишечнике (например, воспалительные изменения

ЖКТ). Для профилактики развития ЖДА рекомендуют употреблять в пищу продукты, содержащие большое количество железа и витамины, улучшающие его всасывание.

В настоящее время актуальным остается вопрос выбора препарата железа, пероральные формы которого могут быть представлены ионными солевыми препаратами Fe^{2+} или неионными — разработанными на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) Fe^{3+} . В метаболизме этих препаратов имеется принципиальное различие. Так, благодаря своей низкой молекулярной массе всасывание солевых препаратов Fe^{2+} является пассивным неконтролируемым процессом, что может привести к их передозировке. Одновременно с этим вследствие реакции окисления Fe^{2+} происходит образование свободных радикалов, которые могут повреждать слизистую оболочку ЖКТ, что в последующем может блокировать процессы всасывания многих микроэлементов, в том числе и железа.

Особенностями ГПК Fe^{3+} являются его высокая молекулярная масса, наличие ядра гидроокиси железа, окруженного полимальтозной оболочкой, что ограничивает его всасывание, в связи с чем их передозировка становится невозможной. При их применении отсутствует также и этап окисления с переходом Fe^{2+} в Fe^{3+} , а соответственно и высвобождение свободных радикалов. Все это существенно снижает риск нежелательных реакций, характерных для солевых препаратов железа. Так, Jacobs P. et al. [43] сравнивали эффективность лечения ЖДА препаратами, содержащими сульфат железа (1-я группа) и ГПК (2-я группа). Результаты исследования показали, что достоверных различий в приросте уровня гемоглобина между группами не было (1-я группа — 121 ± 11 г/л, 2-я — 123 ± 15 г/л, $p > 0,05$). Вместе с тем концентрация ферритина оказалась существенно ($p < 0,05$) выше у пациентов 1-й группы ($12,1 \pm 11,3$ нг/мл) по сравнению со 2-й ($5,5 \pm 4,9$ нг/мл). Частота возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ также была достоверно ($p < 0,05$) больше в 1-й группе (44,7 %), чем во 2-й (17,5 %).

В тоже время в исследовании Ворше А. et al. [44] обнаружили, что после лечения сульфатом железа у пациентов наблюдался более

высокий уровень железа в крови и меньшее количество побочных явлений по сравнению с теми, кто принимал ГПК. В другом исследовании [45], у пациентов, принимающих ГПК, не наблюдалось достоверного увеличения уровня гемоглобина после 12 нед. лечения, тогда как через 6 нед. после замены ГПК сульфатом железа зарегистрировано существенное (на 8–32 г/л) возрастание концентрации гемоглобина. Liu T. et al. [46] также отметили, что лечение ЖДА препаратами, содержащими Fe^{2+} , было более эффективно и безопасно, чем использование ГПК.

При повышенном содержании уровня железа в организме также следует исключить влияние факторов, которые могут привести к его избытку. Одним из методов уменьшения концентрации железа в сыворотке крови являются гемоэксфузии. При этом следует отметить, что с 500 мл крови выводится лишь 250 мг железа. Обычно кровопускания производят 1–2 раза в неделю до тех пор, пока уровни железа и ферритина в сыворотке, а также степень насыщения трансферрина железом не снизятся до нижней границы нормы. Согласно данным Bring P. et al. [47], средняя продолжительность жизни больных, которых лечили кровопусканиями, значительно больше (8,2 г), чем у больных, которым они не производились (4,9 г). У леченных также была меньше и летальность за 5 лет — 11 % и 67 %, соответственно.

Для лечения перегрузки железом можно использовать его хелаторы и эритроцитозферез. Так, при инфузии хелатора железа дефероксамина у 17 из 21 пациента (80,9 %) наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ферритина [48]. В другом исследовании [49] отмечено снижение уровня ферритина в сыворотке крови с 886,8 нг/мл до 485,9 нг/мл при приеме перорального хелатора деферазирокса в течение 5 нед.

Таким образом, представленные данные показывают, что механизмы кишечной абсорбции и регуляции железа в организме человека весьма сложны. При этом к ухудшению качества жизни больных может приводить как дефицит железа, так и избыток. Вместе с тем, своевременное выявление и оптимальная коррекция дефицита и избытка железа существенно улучшают качество жизни и прогноз пациентов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cadet E. Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / [E. Cadet, M. Gadenne, D. Capront, J. Rochette] // *La revue de medecine interne.* — 2005. — Vol. 26. — P. 315—324.
2. Anderson G. Control of iron absorption / G. Anderson // *J Gastroenterol Hepatol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1030—1032.
3. Zhang A. Iron Homeostasis: Recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms / A. Zhang, A. Caroline // *J Biol Chem.* — 2009. — Vol. 284. — P. 711—715.
4. Shayeghi M. Identification of an intestinal heme transporter / M. Shayeghi, G. Latunde-Dada, J. Oakhill // *Cell.* — 2005. — Vol. 122. — P. 789—801.
5. Conrad M. Umbreit J. Pathways of iron absorption / M. Conrad, J. Umbreit // *Blood Cells Mol Dis.* — 2002. — Vol. 29. — P. 336—55.
6. Umbreit J. The ferrireductase paraferitin contains divalent metal transporter as well as mobilferrin / J. Umbreit, M. Conrad, L. Hainsworth // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 534—539.
7. Anderson G. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism / G. Anderson, D. Frazer, A. McKie // *Biometals.* — 2005. — Vol. 18. — P. 339—348.
8. Linder M. Vesicular transport of Fe and interaction with other metal ions in polarized Caco2 Cell monolayers / M. Linder, M. Moriya, A. Whon // *Biol. Res.* — 2006. — Vol. 39. — P. 143—156.
9. Donovan A. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis / A. Donovan, C. Lima, J. Pinkus [et al.] // *Cell Metab.* — 2005. — Vol. 1 (3). — P. 191—200.
10. Yeh K. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium / K. Yeh, M. Yeh, L. Mims // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2009. — Vol. 296. — P. 55—65.
11. Sipe D. Binding to cellular receptors results in increased iron release from transferrin at mildly acidic pH / D. Sipe, R. Murphy // *J Biol Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 802—807.
12. Bali P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin / P. Bali, O. Zak, P. Aisen // *Biochemistry.* — 1991. — Vol. 30. — P. 324—328.
13. Adlerova L. Lactoferrin: a review / L. Adlerova, A. Bartoskova, M. Faldyna // *Veterinari Medicina.* — 2008. — Vol. 53. — P. 457—468.
14. Artym J. The role of lactoferrin in the iron metabolism. Part I. Effect of lactoferrin on intake, transport and iron storage / J. Artym // *Postepy Hig Med Dosw.* — 2008. — Vol. 62. — P. 599—612.
15. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update / K. Pantopoulos // *Ann N Y Acad Sci.* — 2004. — Vol. 12. — P. 1—13.
16. Hudson D. Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic cells / D. Hudson, S. Curtis, V. Smith // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298. — P. 425—432.
17. Yang F. Hcpidin expression and iron transport in alveolar macrophages / F. Yang // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 417—425.
18. Nemeth E. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. J. Gabajan // *J. Clin. Inv.* — 2004. — Vol. 113 (9). — P. 1271—1276.
19. Лубянова И. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога / И. Лубянова // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* — 2010. — № 2. — С. 47—57.
20. Giannetti A. Mechanism for multiple ligand recognition by the human transferrin receptor / A. Giannetti, P. Snow, O. Zak // *PLoS Biol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 51.
21. Fleming R. Transferrin receptor 2: Continued expression in mouse liver in the face of iron overload and in hereditary hemochromatosis / R. Fleming, M. Migas, C. Holden // *PNAS.* — 2000. — Vol. 97. — P. 2214—2219.
22. Clark S. Iron Deficiency Anemia / S. Clark // *Nutr Clin Pract.* — 2008. — Vol. 23. — P. 128—141.
23. Новик А. А., Богданов А. Н. Анемии (от А до Я) руководство для врачей / Под ред. акад. Ю. Л. Шевченко. — СПб: Нева, 2004. — 320 с., ил.
24. Agrawal S. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients / S. Agrawal, R. Misra, A. Agrawal // *Rheumatol Int.* — 2006. — Vol. 26 (12). — P. 1091—1095.
25. Tandra M. Iron deficiency in rheumatoid arthritic patients especially with in the middle age / M. Tandra, A. Srivastava // *International Journal of Systems Biology.* — 2010. — Vol. 2, Is. 1. — P. 1—5.
26. Калинкина Н. В. Особенности течения ревматоидного артрита у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина / Н. В. Калинкина, А. С. Смирнова, Н. Т. Ватутин // *Український ревматологічний журнал.* — 2010. — № 42. — С. 34—42.

27. Lai L. H. Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury / L. H. Lai, F. K. Chan // *Curr Opin Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 25 (6). — P. 544—548.
28. Filaretova L. From gastroprotective to proulcerogenic action of glucocorticoids on the gastric mucosa / [L. Filaretova, O. Morozova, T. Bagaeva, T. Podvigina] // *J Physiol Pharmacol.* — 2009. — Suppl. 7. — P. 79—86.
29. Fijlstra M. Lactose maldigestion during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in a rat model / M. Fijlstra, E. Rings, H. Verkade [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300 (2). — P. 283—291.
30. Parker B. A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease / B. Parker, C. Chattopadhyay // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1737—1738.
31. Huang H. Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease: executive // H. Huang, B. Caballero, S. Chang // *Am J Clin Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 265—268.
32. Duntas L. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism / L. Duntas, L. Papanastasiou, E. Mantzou // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* — 1999. — Vol. 107. — P. 356—360.
33. Маньковский Б. Необходимость коррекции анемии для управления сахарным диабетом / Б. Маньковский // *Здоров'я України.* — 2007. — № 10. — С. 29.
34. Thomas M. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia / M. Thomas, C. Tsalamandris, R. Macisaac // *Diabet Med.* — 2006. — Vol. 23. — P. 502—509.
35. Tarim O. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus / O. Tarim, A. Küçükerođan, U. Günay // *Pediatr Int.* — 1999. — Vol. 41. — P. 357—362.
36. Semba R. High prevalence of iron deficiency and anemia among female injection drug users with and without HIV infection / R. Semba, N. Shah, S. Strathdee, D. Vlahov // *J Acquir Immune Defic Syndr.* — 2002. — Vol. 29. — P. 142—144.
37. Salwa T. Role of Hepcidin in Anemia of Chronic Hepatitis C Patients / S. Toima, S. Abeya, M. Mona // *Journal of American Science.* — 2010. — Vol. 12. — P. 145—154.
38. Robertson K. Assessment of iron status and the role for iron-replacement therapy in anaemic cancer patients under the care of a specialist palliative care unit / K. Robertson, S. Hutchison // *Palliat Med.* — 2009. — Vol. 23. — P. 406—409.
39. Park S. Estimation of iron deficiency anemia prevalence in colorectal cancer patients / S. Park, K. Hicks, R. Nisenbaum [et al.] // *Gastrointestinal Cancers Symposium. General Poster Session.* — 2010. — Abstract 514.
40. Prá D. A possible link between iron deficiency and gastrointestinal carcinogenesis / D. Prá // *Nutr Cancer.* — 2009. — Vol. 61. — P. 415—426.
41. Frassinetti-Gunderson E. Iron stores in users of oral contraceptive agents / E. Frassinetti-Gunderson // *The American Journal of Clinical Nutrition.* — 1985. — Vol. 41. — P. 703—712.
42. Goddard A. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia / A. Goddard, A. McIntyre, B. Scott // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 1—5.
43. Jacobs P. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia / P. Jacobs, L. Wood, A. R. Bird // *Hematology.* — 2000. — Vol. 5 (1). — P. 77—83.
44. Bopche A. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children / A. Bopche, R. Dwivedi, R. Mishra // *Indian Pediatr.* — 2009. — Vol. 46. — P. 883—885.
45. Mehta B. Iron hydroxide polymaltose-cause of persistent iron deficiency anemia at delivery / B. Mehta // *Indian Journal of medical sciences.* — 2001. — Vol. 55. — P. 616—620.
46. Liu T. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia / T. Liu, S. Lin, C. Chang // *Int J Hematol.* — 2004. — Vol. 80. — P. 416—420.
47. Bring P. Iron overload disorders: treatment options for patients refractory to or intolerant of phlebotomy / P. Bring, N. Partovi, J. Ford // *Pharmacotherapy.* — 2008. — Vol. 28. — P. 331—342.
48. Drakonaki E. Deferoxamine versus combined therapy for chelating liver, spleen and bone marrow iron in beta-thalassemic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study / E. Drakonaki, T. Maris, S. Maragaki // *Hemoglobin.* — 2010. — Vol. 34. — P. 95—106.
49. Miura Y. Iron Chelation Therapy with Deferasirox Results in Improvement of Liver Enzyme Level in Patients with Iron Overload-Associated Liver Dysfunction / [Y. Miura, Y. Matsui, H. Kaneko, M. Watanabe] // *Case Report Med.* — 2010. — Vol. 1. — P. 1—3.