

# ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА БЕЗ АНЕМІЇ В ПРАКТИЦІ ГІНЕКОЛОГА

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### ВСТУП

Негативні наслідки залізодефіцитної анемії (ЗДА) для здоров'я та якості життя добре відомі, тоді як аналогічні ефекти дефіциту заліза (ДЗ) без анемії часто довго залишаються нерозпізнаними [1–3]. Вплив ДЗ без анемії на репродуктивне здоров'я жінок є досі недостатньо оціненим з клінічної точки зору попри вагоме теоретичне підґрунтя і великий пул клінічних спостережень [4].

**ДЗ визначають як стан здоров'я, при якому рівень вмісту заліза є недостатнім для задоволення потреб організму.** Такий стан в ряді випадків може супроводжуватись анемією. Частота ДЗ без анемії значно вища у жінок [5]. **ЗДА – це стан, який характеризується зниженням концентрації гемоглобіну в крові до менше ніж 120 г/л у жінок та менше ніж 130 г/л у чоловіків** [6].

Метою даного огляду є систематизація асоційованих і не асоційованих з репродуктивними розладами причин ДЗ без анемії у жінок, впливів ДЗ без анемії на репродуктивне здоров'я, а також сучасних підходів до діагностики та лікування цієї патології.

### БІОЛОГІЧНА РОЛЬ І МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ

Організм дорослої людини містить від 3000 до 4000 мг заліза і, як правило, витрачає близько 1 мг на добу через втрату крові та секрецію клітин слизових оболонок [7]. Існує два основних типи дієтичного заліза: гемове та негемове. Людина отримує близько 15–25% гемового заліза, яке міститься в продуктах тваринного походження [7–9], а також засвоює 5–10% негемового заліза, що міститься в багатьох рослинних продуктах харчування [9–10]. Зазначені особливості ускладнюють розрахунок споживання заліза з їжею [10, 11].

Вільне залізо є токсичним для біологічних процесів і сприяє окисному стресу, що робить біологічні системи переносу заліза дуже складними [12]. Організм не може легко позбутися зайвого заліза, і тому його споживання має бути жорстко регульоване [8, 13, 14]. Всмокування заліза в кишечнику регулюється переважно гепсидином [8, 15]. Після всмокування та трансформації в ентероцити залізо або зв'язується з феритином всередині ентероциту і виходить з організму, коли енте-

роцит гине (при станах із достатнім вмістом заліза), або зв'язується з феропортином, який з часом потрапляє у кровотік, пов'язаний із трансферином (при станах ДЗ). Феропортин інгібується гепсидином, а кількість заліза, що потрапляє в організм, зворотньо пропорційна рівню гепсидину [16, 17]. Після абсорбції клітинами кишечника залізо зв'язується з трансферином у міру його надходження в плазму. Для перенесення заліза в тканини зв'язаний із залізом трансферин зв'язується зі своїми рецепторами на клітинах [8].

Залізо є важливим кофактором десятків ферментів у нашому організмі, і активність цих ферментів знижується при ДЗ. Ці ферменти, наприклад, цитохром С, цитохром-оксидаза, бурштинова дегідрогеназа, пероксидаза щитоподібної залози та аконітаза каталізують щонайменше 180 біохімічних реакцій, необхідних для енергетичного обміну, функціонування мозку (наприклад, метаболізму дофаміну, проведення нервових імпульсів) та гормонів щитоподібної залози [8, 18–20]. Це пояснює різноманіття симптомів ДЗ без анемії.

Домінування заліза як кофактора для внутрішньоклітинних процесів пояснюється його хімічними та окислювально-відновними властивостями, які дозволяють йому зв'язувати кисень, переносити електрони та каталізувати безліч різних реакцій, необхідних для нормальної активності СYP450 [21].

Одним зі специфічних та добре задокументованих клінічних ефектів ДЗ на функцію нейронів є його вплив на розвиток т. зв. синдрому неспокійних ніг (або хвороби Вілліса-Екбома). Вираженість симптомів цього синдрому зворотньо пропорційна рівню сироваткового феритину [22].

Експериментальні дані показали, що залізо необхідне для синтезу та упаковки нейромедіаторів, таких як  $\gamma$ -аміномасляна кислота, серотонін, норадреналін, тирозин і особливо дофамін, а також для ефективного виведення нейромедіаторів із синаптичної щілини [23, 24].

Залізо також є важливим фактором мієлінізації. Виявлено, що порушення доступності заліза внаслідок обмеження їжі або зміни здатності до зберігання заліза впливає на вміст і склад мієліну в мишей, що призводить до гіпомієлінізації в мозку. Цікаво, що ці негативні ефекти можна

### Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-5498-4143

### Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-3085-3285

### Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2934-3157

### К.С. ПАВЛОВА

лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2961-456X

### Контакти:

Татарчук Тетяна Феофанівна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (044) 483 80 87;  
+38 (044) 272 10 72  
email: prof.tatarchuk@gmail.com

подолати за допомогою терапії, спрямованої на відновлення рівня заліза: одне з досліджень показало, що 47% пацієнтів досягли тривалого результату лікування (> 6 місяців) [20, 25]. Дослідження на тваринах свідчать, що цей ефект обумовлений змінами метаболізму дофаміну та заліза, що виникають через недостатність доступного заліза [26].

Залізо необхідне для забезпечення ефективної імунної відповіді: росту, проліферації та диференціації імунних клітин, а також для специфічних клітинно-опосередкованих ефекторних шляхів та цитокінів [27].

Імунним клітинам залізо потрібне як кофактор для синтезу таких ферментів, як мієлопероксидаза та синтаза оксиду азоту для утворення антимікробних гіпогалових кислот та оксиду азоту («окислювальний сплеск»), необхідних для знищення внутрішньоклітинних патогенів [27].

Численні обсерваційні дослідження в дорослих та дітей показали, що особи з ДЗ мають дефектну імунну функцію, особливо Т-клітин. Ці висновки широко підтвердили експериментальні дослідження, демонструючи меншу кількість Т-клітин та зменшену частку зрілих Т-клітин із пригніченням секреції цитокінів [27–30].

Важлива участь заліза як кофактора ферментів зумовлює вплив його дефіциту і на гормональний гомеостаз. Тиреоїдна пероксидаза – це гемовмісний фермент, необхідний для синтезу та секреції гормонів щитоподібної залози, він окислює йод і включає його в тиреоглобулін, що завершується утворенням прогормону тироксину та активного гормону трийодтироніну [31]. Продемонстрований в експериментальних дослідженнях гіпотиреоз, пов'язаний із ДЗ, пояснюють двома механізмами: зниженням активності тиреопероксидази і зниженою активністю печінкової дейодинази, що призводить до зниженої конвертації трийодтироніну в тироксин [32–34].

21-гідроксилаза також є залізо залежним ферментом, що призводить до впливу ДЗ на синтез кортизолу [35, 36].

Концентрація заліза та рівень вітаміну D демонструють взаємозв'язок: залізо необхідне для активації вітаміну D (як кофактор ферментів цитохрому P450, що метаболізує вітамін D з утворенням кальцитріолу), а також для катаболічного цитохрому P450, який ініціює інактивацію вітаміну D [37, 38].

Таким чином, ДЗ без анемії впливає на більшість фізіологічних процесів в організмі жінки, включаючи гормональну регуляцію, імунні процеси та функцію нервової системи.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДЗ БЕЗ АНЕМІЇ

Найбільша поширеність ДЗ без анемії виявляється в жінок репродуктивного віку та дітей дошкільного віку, незалежно від географічного регіону та економічного статусу [39]. Жінки особливо вразливі до ДЗ протягом всього життя і мають серйозні наслідки для здоров'я за відсутності адекватного лікування. Проте обізнаність цієї популяції щодо клінічного значення ДЗ залишається недостатньою [40]. Частота ДЗ складає 9–22% серед жінок, які менструують, і лише 1–2% серед чоловіків репродуктивного віку. Після менопаузи поширеність ДЗ серед жінок наближається до поширеності серед чоловіків і становить 1,4–4% [41, 42]. Необхідно усвідомлювати, що дані про частоту ДЗ без анемії, швидше за все, нижчі за реальні через недостатню діагностику цього стану.

У дослідженні Stephen et al. було продемонстровано, що серед дівчат-підлітків із важкими менструальними кровотечами виявляється менше половини випадків ДЗ, коли проводиться лише скринінг на рівень гемоглобіну та загальний аналіз крові. Водночас вимірювання рівня феритину в пацієнтів групи ризику може дозволити раніше виявити ДЗ і призначити відповідну терапію [43].

## ЕТИОЛОГІЯ ДЗ БЕЗ АНЕМІЇ

Найпоширенішими причинами ДЗ у жінок є важкі менструальні кровотечі, аномальні маткові кровотечі та крововтрати у зв'язку з вагітністю та пологами. До причин ДЗ в обох статей належать багаторазове донорство крові, целіакія та виразковий коліт.

Доступність заліза може погіршитися через функціональний ДЗ, при якому залізо в організмі присутнє, але ізольоване в депо і визначається шляхом вимірювання насиченості трансферином, або через абсолютний ДЗ, коли запаси заліза виснажені, що виражається в зниженні рівня феритину [44]. Жінки з рясними менструальними кровотечами або після пологів також мають високий ризик ДЗ [45].

Важливо відзначити специфічний вплив запалення на розвиток ДЗ і відображення цього стану в рутинних діагностичних тестах. Бактерії використовують залізо макроорганізму як частину свого метаболізму, в зв'язку з чим розвинулись механізми захисту від цього явища, відомі як утримання заліза [46,47]. Утримання заліза працює шляхом зв'язування вільного заліза з накопиченим і переносом білків, таких як феритин, трансферин або лактоферин, під час інфекційно-запального процесу. Зберігаючи залізо зв'язаними білками, макроорганізм уникає підтримки розмноження патогенів. Звичайно, в багатьох патогенних мікроорганізмів розвинені механізми вилучення заліза із внутрішньоклітинних білків, що спричиняє еволюцію «гонки озброєнь» між бактеріями та «господарями заліза» [47, 48]. Все це необхідно враховувати в діагностиці ДЗ за наявності запальних процесів.

Останніми десятиріччями зростає роль перенесених метаболічних операцій для лікування морбідного ожиріння і метаболічного синдрому [49]. Питання нутритивного фактора в розвитку ДЗ без анемії та ЗДА було висвітлено в багатьох публікаціях і оглядах [50].

## ДІАГНОСТИКА ДЗ БЕЗ АНЕМІЇ

### Симптоматика

Клінічні прояви ДЗ без анемії є здебільшого неспецифічними, в зв'язку з чим клініцисти, орієнтуючись лише на гематологічні показники, часто пояснюють їх іншими причинами (гіпотиреоз, синдром хронічної втоми тощо), що призводить до пізньої діагностики. Розмаїття симптомів ДЗ без анемії представлено в таблиці, складеній за роботами E. Sorpi [4].

### Лабораторні методи діагностики ЗД без анемії

В основі діагностики ДЗ без анемії лежить вимірювання рівня феритину та відсотка насичення трансферину залізом (TSAT) [44]. Не існує загально визначених меж рівня феритину при діагностиці ДЗ без анемії. Однак обмеження 30 нг/мл

Таблиця. Симптоми ДЗ без анемії

Розповсюджені симптоми	Більш рідкісні симптоми
Сильна втома	Висипка
Погіршення розумової діяльності	«Колючий» дискомфорт і біль у язика
Розсіяність і погана концентрація уваги	Абдомінальні симптоми (які часто виникають до виключення з дієти молока та зернових продуктів)
Головний біль	Втрата апетиту
Втрата волосся	Нудота
Міалгії, артралгії	Дизестезія кінцівок
Набряки	Втрата ваги
Задишка	Порушення та/або затуманення зору
Високий пульс у стані спокою і швидке прискорення частоти серцевих скорочень під час навантажень, серцебиття	Незрозумілі коливання рівня глюкози в крові у діабетиків (особливо при лікуванні інсуліном)
Збільшення ваги	Потяг до неїстівних речовин
Дисфагія, кашель	Ламкість нігтів
Печія	Дратівливість та приступи гніву
Холодні руки і ноги	Почуття нездужання
Діафорез або відсутність потовиділення «Неспокійні ноги»	Шум і гудіння у вухах
Труднощі у виконанні фізичних вправ	Судоми м'язів
Порушення сну	Гаряча шкіра
Легка пірексія (< 38° С)	Погана толерантність до тепла
Сухість шкіри та свербіж	Синкопальні стани / епізоди втрати пам'яті
Легке виникнення гематом	Бліда шкіра
Втрата ініціативи	Низький і змінний артеріальний тиск
Погіршення пам'яті	Швидка (протягом декількох місяців) втрата академічних навичок, наприклад, у школі чи студентському житті
Труднощі з пошуком слів	Мимовільне засинання
Запаморочення	Синдром Пламмера-Вінсона (рідкісний синдром з тріадою симптомів: дисфагія, ЗДА, стриктури стравоходу)
Депресія	
Тривога	
Відчуття кому в горлі, подразнення глотки	

є достатньо обґрунтованим для загальної популяції [51]. Важливо пам'ятати, що при хронічних патологіях (хронічна ниркова недостатність), аутоімунних захворюваннях та вторинному хронічному запаленні внаслідок триваючої інфекції доступного клітинам заліза може бути недостатньо через підвищений рівень гепсидину і, як наслідок, секвестрацію заліза в макрофагах, або через підвищений попит на залізо під час терапії препаратами, що стимулюють еритропоез [52, 53]. Нещодавній систематичний аналіз національних та міжнародних рекомендацій з діагностики ДЗ в різних галузях медицини підтвердив, що більшість рекомендацій ґрунтують діагностичні критерії на поєднанні рівня сироваткового феритину та TSAT [44]. Незважаючи на те, що граничні значення різняться залежно від рекомендацій, нижчий поріг 100 мг/л для сироваткового феритину та/або поріг 20% для TSAT вважається прийнятним при хронічних запальних станах, включаючи хронічну серцеву недостатність, хронічну ниркову недостатність без діалізу та виразковий коліт [44]. Якщо рівень феритину в сироватці знаходиться між значеннями 100–300 мг/л, необхідно орієнтуватись на рівень TSAT [5], оскільки концентрація феритину може бути підвищена через запалення як реактивний стан.

### ВПЛИВ ДЗ БЕЗ АНЕМІЇ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

Вплив ДЗ поширюється на всі аспекти життя жінки [40]. Масштабне дослідження A.J. Patterson et al. показало, що в жінок, які повідомили, що коли-небудь мали низький рівень заліза, фізичне та психічне самопочуття було значно

гіршим, ніж у жінок, які не мали ДЗ в анамнезі [54]. ДЗ без анемії також був пов'язаний зі зниженням здатності дівчаток-підлітків до сприйняття матеріалу, яке покращувалось на фоні саплементатії заліза [55].

Масштаби та механізми дії ДЗ без анемії на жіноче репродуктивне здоров'я все ще недостатньо вивчені, проте навіть наявні експериментальні дані в поєднанні з клінічними спостереженнями і даними обсерваційних досліджень вказують на значущі взаємозв'язки. Восьмирічне проспективне дослідження за участю 18 555 пременопаузальних жінок показало, що жінки, які вживали препарати заліза, мали значно нижчий ризик безпліддя, ніж ті, які не вживали [56]. Експерименти на мишах виявили, що індукування ДЗ в їжі призводило до порушень менструального циклу та нижчого рівня зачаття, ніж у мишей з нормальним рівнем заліза в їжі [57].

Дослідження фізіології яєчників у мишей та щурів частково розкривають механізми цих явищ. Локальний рівень трансферину в яєчниках, концентрація трансферину в сироватці крові та процес дозрівання фолікулів під час овуляції мають тристоронній взаємозв'язок [58–60]. Для росту та функції гранульозних клітин потрібне залізо, а трансферин підвищує його концентрацію у фолікулярній рідині в міру розвитку фолікула [58]. Незважаючи на локалізоване вироблення трансферину в фолікулярних клітинах, його концентрація у фолікулярній рідині корелює з рівнем у сироватці крові; це свідчить про те, що загальний статус заліза та здатність зв'язувати залізо впливають на фолікулогенез більше, ніж місцевий синтез трансферину в яєчниках [59]. Пізніші дослідження ролі заліза у фолікулогенезі дозволя-

ють припустити, що залізо бере участь у секреції гормонів і проліферації клітин [61]. В нещодавно опублікованому дослідженні M. Georgsen et al. рівень феритину в сироватці крові демонстрував обернену залежність від кількості попередніх втрат вагітності у жінок зі звичним викиднем [62].

Негативний вплив ДЗ на стан імунної системи може реалізуватись у схильності жінок до зниження захисних властивостей слизових, що в першу чергу реалізується у вигляді піхвових дисбіозів та запальних процесів [63, 64].

Таким чином, негативний вплив ДЗ без анемії на репродуктивну функцію жінки реалізується через гормон-опосередковані та імунні механізми, що вказує на доцільність ретельної діагностики цієї патології в практиці гінеколога і спеціалістів інших напрямків та включення медикаментозної корекції ДЗ в комплексне лікування дисгормональних і запальних процесів.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ДЗ БЕЗ АНЕМІЇ

Основними компонентами корекції ДЗ у жінок є:

- усунення етіологічного фактора, що обумовлює даний дефіцит (аномальні маткові кровотечі, важкі менструальні кровотечі тощо);
- саплементція заліза із застосуванням медикаментозних препаратів;
- повноцінне збалансоване харчування [65, 66].

Препаратами першого вибору для корекції ДЗ є пероральні препарати заліза, тоді як препарати для внутрішньовенного введення використовуються при непереносимості

пероральних препаратів [44]. Пероральні препарати заліза різняться за своєю біодоступністю та клінічною переносимістю. Основними причинами відмови від прийому препаратів заліза є симптоми, пов'язані з подразненням слизової шлунково-кишкового тракту (нудота, біль в животі, діарея, закреп) [44]. Формою перорального заліза, що не впливає на слизову шлунково-кишкового тракту, є бісгліцинат заліза, який всмоктується слизовою тонкого кишечника в незміненому вигляді, що забезпечує його гарну переносимість і високу ефективність у корекції ДЗ [67–70].

## ВИСНОВКИ

ДЗ без анемії має важливе, недооцінене в даний час клінічне значення для соматичного і репродуктивного здоров'я жінок, а також якості їхнього життя. Оцінка лише гематологічних показників супроводжується значною гіподіагностикою ДЗ без анемії. Діагностика ДЗ без анемії має проводитись у жінок із факторами ризику (аномальні маткові кровотечі, важкі менструальні кровотечі тощо), а також із дисгормональними розладами, рецидивуючими запальними процесами в поєднанні з симптомами ДЗ за допомогою оцінки рівня феритину та насичення трансферину залізом.

Для корекції ДЗ без анемії необхідно усунути етіологічний фактор (крововтрати, порушення всмоктування заліза) і проводити достатню тривалу саплементцію пероральними препаратами заліза з хорошою переносимістю та біодоступністю.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allen, L.H. "Anemia and iron deficiency: effect on pregnancy outcome." *Am J Clin Nutr* 72 (2000): 1280–4.
- Bothwell, T.H. "Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them." *Am J Clin Nutr* 72 (2000): 257–64.
- Cao, C., O'Brien, K.O. "Pregnancy and iron homeostasis: an update." *Nutr Rev* 71 (2013): 35–51.
- Soppi, E. "Iron Deficiency without Anemia – Common, Important, Neglected." *Clin Case Rep* 5 (2019): 1–7.
- Cappellini, M.D., Comin-Colet, J., De Francisco, A., et al. "Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management." *Am J Hematol* 92 (2017): 1068–78.
- World Health Organization. Available from: [www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin].
- Beard, J.L., et al. "Iron metabolism: a com prehensive review." *Nutr Rev* 54 (1996): 295–317.
- Milto, I.V., et al. "Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans." *Biochemistry (Moscow)* 81.6 (2016): 549–64.
- Monsen, E.R. "Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability." *J Am Diet Assoc* 88 (1988): 786–90.
- Roy, C.N., Enns, C.A. "Iron homeostasis: new tales from the crypt." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 96.13 (2000): 4020–7.
- Fairweather-Tait, S.J., de Sesmaisons, A. "Approaches used to estimate bioavailability when deriving dietary reference values for iron and zinc in adults." *Proceedings of the Nutrition Society* 78.1 (2019): 27–33.
- Frazer, D.M., Anderson, G.J. "The regulation of iron transport." *Biofactors* 40 (2014): 206–14.
- Sharp, P., Srai, S.K. "Molecular mechanism involved in intestinal iron absorption." *Work J Gastroenterol* 13 (2007): 164–171.
- Dev, S., Babitt, J.L. "Overview of iron metabolism in health and disease." *Hemodialysis International* 21 (2017): S6–S20.
- Yiannikourides, A., Latunde-Dada, G.O. "A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders." *Medicines* 6.3 (2019): 85.
- Fuqua, B.K., et al. "Intestinal iron absorption." *J Trace Elem Med Biol* 26 (2012): 115–9.
- Camaschella, C. "New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia." *Blood reviews* 31.4 (2017): 225–33.
- Kim, J., Wessling-Resnick, M. "Iron and mechanisms of emotional behavior." *The Journal of nutritional biochemistry* 25.11 (2014): 1101–7.
- Pino, J., et al. "Iron-restricted diet affects brain ferritin levels, dopamine metabolism and cellular prion protein in a region-specific manner." *Frontiers in Molecular Neuroscience* 10 (2017): 145.
- Musallam, K.M., Taher, A.T. "Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned?" *Current Medical Research and Opinion* 34.1 (2018): 81–93.
- Aisen, P., et al. "Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism." *Int J Biochem Cell Biol* 33 (2001): 940–59.
- Allen, R.P. "Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology." *Sleep Med Clin* 10 (2015): 207–14.
- Kennedy, B.C., et al. "Long-term brain and behavioral consequences of early-life iron deficiency. Fetal development." *Springer. Cham* (2016): 295–316.
- Doom, J.R., Georgieff, M.K. "Striking while the iron is hot: understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood." *Current pediatrics reports* 2.4 (2014): 291–8.
- Mehmood, T., et al. "Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis–Ekbom disease)." *Sleep medicine* 15.12 (2014): 1473–6.
- Earley, C.J., et al. "Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease)." *Sleep medicine* 15.11 (2014): 1288–1301.
- Verbon, E.H., et al. "Iron and immunity." *Annual Review of Phytopathology* 55 (2017).
- Attia, M.A., et al. "Effect of iron deficiency anemia and its treatment on cell mediated immunity." *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 25.2 (2009): 70–7.
- Das, I., et al. "Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral immunity in children: A case control study." *Journal of natural science, biology, and medicine* 5.1 (2014): 158.
- Hassan, T.H., et al. "Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children." *Medicine* 95.47 (2016).
- Pitt-Rivers, R., Tata, J.R. *The thyroid hormones*. Elsevier (2013).
- Khatiwada, S., et al. "Association between iron status and thyroid function in Nepalese children." *Thyroid research* 9.1 (2016): 2.
- Ashraf, T.S., et al. "Chronic anemia and thyroid function." *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 88.1 (2017): 119.
- Szczepanek-Parulska, E., Hernik, A., Ruchała, M. "Anemia in thyroid diseases." *Pol Arch Intern Med* 127.5 (2017): 352–60.
- Saad, M.J.A., Morais, S.L., Saad, S.T.O. "Reduced cortisol secretion in patients with iron deficiency." *Annals of nutrition and metabolism* 35.2 (1991): 111–5.
- Soliman, A.T., et al. "Iron deficiency anemia and glucose metabolism." *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 88.1 (2017): 112.
- Jones, G., Prosser, D.E., Kaufmann, M. "Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D." *Journal of lipid research* 55.1 (2014): 13–31.
- Li, G.F., et al. "Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications." *Osteoporosis International* 23.10 (2012): 2403–8.
- World Health Organization. *The Global Prevalence of Anemia in 2011*. Geneva. WHO (2015).
- Percy, L., et al. "Iron deficiency and iron deficiency anemia in women." *Best Pract Clin Obstet Gynaecol* 40 (2017): 55–67.
- Lopez, A., et al. "Iron deficiency anaemia." *The Lancet* 387.10021 (2016): 907–16.
- Clénin, G.E., et al. "The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons)." *Swiss Med Wkly* 147 (2017): w14434.
- Johnson, S., et al. "Iron deficiency without anemia: a common yet under-recognized diagnosis in young women with heavy menstrual bleeding." *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 29.6 (2016): 628–31.



44. Peyrin-Biroulet, L., et al. "Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review." *Am J Clin Nutr* 102 (2015): 1585–94.

45. Picciano, M.F. "Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements." *J Nutr* 133 (2003): 1997S–2002S.

46. Ratledge, C., et al. "Iron metabolism in pathogenic bacteria." *Ann Rev Microbiol* 54 (2000): 881–941.

47. Winn, N.C., Volk, K.M., Hasty, A.H. "Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage 'ferostat'." *JCI insight* 5.2 (2020).

48. Skaar, E.P. "The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts." *PLoS Pathog* 6 (2010): e1000949.

49. Benotti, P., et al. "Iron nutrition and metabolic surgery: the next quality improvement challenge." *Bariatric Times* 16.3 (2019): 8–11.

50. Blanco-Rojo, R., Vaquero, M.P. "Iron bioavailability from food fortification to precision nutrition. A review." *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 51 (2019): 126–38.

51. Yu, D., Huo, J., Xie, L., et al. "Meta-analysis of studies on cut-off value of serum ferritin for identifying iron deficiency." *Wei Sheng Yan Jiu* 42 (2013): 228–35.

52. Goodnough, L.T. "Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME)." *Transfusion* 52.7 (2012): 1584–92.

53. Comin-Colet, J., et al. "Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status." *European journal of heart failure* 15.10 (2013): 1164–72.

54. Patterson, A.J., et al. "Iron deficiency, general health and fatigue: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health." *Qual Life Res* 9 (2000): 491–7.

55. Bruner, A., Joffe, A., Duggan, A., et al. "Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls." *Lancet* 348 (1996): 992.

56. Chavarro, J.E., et al. "Iron intake and risk of ovulatory infertility." *Obstet Gynecol* 108 (2006): 1145–52.

57. Li, Y.Q., et al. "Severe iron deficiency is associated with a reduced conception rate in female rats." *Gynecol Obstet Invest* 77 (2013): 19–23.

58. Aleshire, S.L., et al. "Localization of transferrin and its receptor in ovarian follicular cells: morphologic studies in relation to follicular development." *Fertil Steril* 51 (1989): 444–9.

59. Briggs, D.A., et al. "Transferrin in the developing ovarian follicle: evidence for denovo expression by granulosa cells." *Mol Hum Reprod* 5 (1999): 1107–14.

60. Miller, E.M. "The reproductive ecology of iron in women." *American Journal of Physical Anthropology* 159 (2016): 172–95.

61. Kolesarova, A., et al. "In vitro assessment of iron effect on porcine ovarian granulosa cells: secretory activity, markers of proliferation and apoptosis." *Physiol Res* 60 (2011): 503–10.

62. Georgsen, M., et al. "Serum ferritin level is inversely related to number of previous pregnancy losses in women with recurrent pregnancy loss." *Fertility and Sterility* (2020).

63. Verstraelen, H., Delanghe, J., Roelens, K., et al. "Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy." *BMC Infect Dis* 5.55 (2005).

64. Naderi, N., Etaati, Z., Rezvani Joibari, M., et al. "Immune deviation in recurrent vulvovaginal candidiasis: correlation with iron deficiency anemia." *Iran J Immunol* 10.2 (2013): 118–26.

65. Mirza, F.G., et al. "Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health." *Expert review of hematology* 11.9 (2018): 727–36.

66. Munro, M.G. "Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* (2020).

67. DeWayne Ashmead, H. "The absorption and metabolism of iron amino acid chelate." *Archivos latinoamericanos de nutricion* 51.1 (2001): 13–21.

68. Milman, N., et al. "Ferrous bisglycinate 25 mg iron is as effective as ferrous sulfate 50 mg iron in the prophylaxis of iron deficiency and anemia during pregnancy in a randomized trial." *Journal of perinatal medicine* 42.2 (2014): 197–206.

69. Ferrari, P., et al. "Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 66.6 (2012): 414–8.

70. Perveen, A., et al. "Comparison of Conventional and Newer Iron Preparations for the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Children." *Journal of Rawalpindi Medical College* 24.2 (2020): 112–6. □

**ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ДЕФІЦИТУ ЗАЗІЗА БЕЗ АНЕМІЇ В ПРАКТИЦІ ГІНЕКОЛОГА**  
**Огляд літератури**

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
**Н.В. Косей**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАН України», провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
**Н.Ф. Захаренко**, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАН України», м. Київ  
**К.С. Павлова**, лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАН України», м. Київ

На відміну від залізодефіцитної анемії, вплив дефіциту заліза (ДЗ) без анемії на репродуктивне здоров'я жінок є досі недостатньо оціненим з клінічної точки зору попри вагомий теоретичний підґрунтя і великий пул клінічних спостережень. Метою даного огляду є систематизація асоційованих і не асоційованих з репродуктивними розладами причин ДЗ без анемії в жінок, впливів ДЗ без анемії на репродуктивне здоров'я, а також сучасних підходів до діагностики та лікування цієї патології. ДЗ без анемії впливає на більшість фізіологічних процесів в організмі жінки, включаючи гормональну регуляцію, імунні процеси та функцію нервової системи. Негативний вплив ДЗ без анемії на репродуктивну функцію жінки реалізується через гормон-опосередковані та імунні механізми. ДЗ без анемії має важливе клінічне значення для соматичного і репродуктивного здоров'я жінок, а також якості їхнього життя. Клінічні прояви ДЗ без анемії є здебільшого неспецифічними, в зв'язку з чим клініцисти, орієнтуючись лише на гематологічні показники, часто пояснюють їх іншими причинами, що призводить до пізньої діагностики. Оцінка лише гематологічних показників також супроводжується значною гіподіагностикою ДЗ без анемії. Діагностика ДЗ без анемії має проводитись жінкам з факторами ризику (аномальні маткові кровотечі, важкі менструальні кровотечі тощо), а також із дистормональними розладами, рецидивуючими запальними процесами в поєднанні з симптомами ДЗ за допомогою оцінки рівня феритину та насичення трансферину залізом. Для корекції ДЗ без анемії необхідно усунути етіологічний фактор та проводити достатньо тривалу сапелментацію пероральними препаратами заліза з гарною переносимістю та біодоступністю. Формою перорального заліза, що не впливає на слизову шлунково-кишкового тракту, є бісгліцинат заліза, який всмоктується слизовою тонкого кишечника в незміненому вигляді, що забезпечує його хорошу переносимість і високу ефективність для корекції ДЗ.

**Ключові слова:** дефіцит заліза, анемія, феритин, трансферин, аномальні маткові кровотечі, пероральні препарати заліза, заліза бісгліцинат, переносимість.

**CAUSES AND CONSEQUENCES OF IRON DEFICIENCY WITHOUT ANEMIA IN THE PRACTICE OF GYNECOLOGIST**  
**Literature review**

**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv  
**N.V. Kosei**, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, State Institution "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", leading researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv  
**N.F. Zakharenko**, MD, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**K.S. Pavlova**, obstetrician gynecologist, graduate student, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

The effect of iron deficiency (ID) without anemia on the reproductive health of women in contrast to iron deficiency anemia is still insufficiently evaluated from a clinical point of view, despite a weighty theoretical basis and a large pool of clinical observations. The purpose of this review is to systematize the ID causes without anemia in women associated and not associated with reproductive disorders, the effects of ID without anemia on reproductive health, and modern approaches to the diagnosis and treatment of this pathology. ID without anemia affects most of the physiological processes in a woman's body, including hormonal regulation, immune processes and functions of the nervous system. The negative effect of ID without anemia on a woman's reproductive function is realized through hormone-mediated and immune mechanisms. ID without anemia is currently underestimated in terms of somatic and reproductive health of women, as well as quality of life. Clinical manifestations of ID without anemia are mostly nonspecific, which is why clinicians, focusing only on hematological parameters are often explaining them by other reasons, which leads to late diagnosis. Assessment of hematological parameters alone is accompanied by significant underdiagnosis of ID without anemia. Diagnosis of ID without anemia should be carried out in women with risk factors (abnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, etc.), as well as with dys hormonal disorders, recurrent inflammatory processes in combination with ID symptoms by assessing the ferritin and transferrin saturation. To treat ID without anemia it is necessary to eliminate the etiological factor and carry out a sufficiently long-term supplementation with oral iron preparations with good tolerance and bioavailability. Iron bisglycinate is the form of iron intake that does not affect the mucous membrane of the gastrointestinal tract and is absorbed by the small intestine mucosa unchanged, which ensures its good tolerability and high efficiency for the correction of ID.

**Keywords:** iron deficiency, anemia, ferritin, transferrin, abnormal uterine bleeding, oral iron preparations, iron bisglycinate, tolerance.

**ПРИЧИНИ І ПОСЛІДСТВА ДЕФІЦИТА ЖЕЛЕЗА БЕЗ АНЕМІЇ В ПРАКТИЦІ ГІНЕКОЛОГА**  
**Обзор литературы**

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАН України, заступник директора по науковій роботі, завідувачка відділення ендокринної гінекології ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. Е.М. Лук'янової НАН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ГНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», г. Київ  
**Н.В. Косей**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. Е.М. Лук'янової НАН України», ведучий науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ГНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», г. Київ  
**Н.Ф. Захаренко**, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. Е.М. Лук'янової НАН України», г. Київ  
**Е.С. Павлова**, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения ендокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАН Украины», г. Киев

В отличие от железодефицитной анемии, влияние дефицита железа (ДЖ) без анемии на репродуктивное здоровье женщин является еще недостаточно оцененным с клинической точки зрения, несмотря на весомые теоретические основания и большой пул клинических наблюдений. Целью данного обзора является систематизация ассоциированных и не ассоциированных с репродуктивными расстройствами причин ДЖ без анемии у женщины, воздействий ДЖ без анемии на репродуктивное здоровье, а также современных подходов к диагностике и лечению этой патологии. ДЖ без анемии влияет на большинство физиологических процессов в организме женщины, включая гормональную регуляцию, иммунные процессы и функции нервной системы. Негативное влияние ДЖ без анемии на репродуктивную функцию женщины реализуется через гормон-опосредованные и иммунные механизмы. ДЖ без анемии имеет важное клиническое значение для соматического и репродуктивного здоровья женщины, а также качества их жизни. Клинические проявления ДЖ без анемии часто являются неспецифическими, в связи с чем клиницисты, ориентируясь только на гематологические показатели, нередко объясняют их другими причинами, что приводит к поздней диагностике. Оценка только гематологических показателей также сопровождается значительной гиподиагностикой ДЖ без анемии. Диагностика ДЖ без анемии должна проводиться женщинам с факторами риска (аномальные маточные кровотечения, тяжелые менструальные кровотечения и т. д.), а также с дистормональными расстройствами, рецидивирующими воспалительными процессами в сочетании с симптомами ДЖ с помощью оценки уровня ферритина и насыщения трансферина железом. Для коррекции ДЖ без анемии необходимо устранить этиологический фактор и проводить достаточно длительную сапелментацию пероральными препаратами железа с хорошей переносимостью и биодоступностью. Формой приема железа, не влияющей на слизистую желудочно-кишечного тракта, является бисглицинат железа, который всасывается слизистой тонкого кишечника в неизменном виде, что обеспечивает его хорошую переносимость и высокую эффективность для коррекции ДЖ.  
**Ключевые слова:** дефицит железа, анемия, ферритин, трансферин, аномальные маточные кровотечения, пероральные препараты железа, железа бисглицинат, переносимость.