



**Аиари М.1, Демихов В.Г.1, Миров И.М.1, Лебедев В.В.1,
Инякова Н.В.1, Головицина О.А.1, Румянцев А.Г.2**

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Для корреспонденции

Демихов Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Адрес: 390029, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В
Телефон: (910) 644-31-41
E-mail: demix777@ya.ru

Сравнительная эффективность внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии при анемиях у беременных

«Золотым стандартом» в лечении анемий беременных (АБ) является пероральная ферротерапия. Однако нередко врачу акушеру-гинекологу приходится сталкиваться с ситуациями, когда за 2–3 нед до родов у беременной «неожиданно» обнаруживается анемия, как правило, с уровнем гемоглобина (Hb) <90 г/л. В подобной клинической ситуации вряд ли можно рассчитывать на быстрый эффект от пероральных препаратов железа. Возникает необходимость выбора препаратов железа для внутривенного введения либо комбинированной терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО) и железом, либо гемотрансфузии. Данных о сравнительной характеристике эффективности внутривенной и комбинированной терапии при АБ практически нет. В проведенном исследовании участвовали 2 группы беременных с анемией по 14 женщин в каждой. Беременные 1-й группы получили внутривенные препараты железа, 2-й группы – комбинированную терапию рчЭПО и железом. Показаны преимущества использования комбинированной терапии в случае необходимости быстрого повышения Hb, например за 2–3 нед до родов.

Ключевые слова: анемия беременных, внутривенная ферротерапия, рекомбинантный эритропоэтин, эффективность

Репродукт. здоровье детей и подростков. 2017. № 2-3. С. 46-53.

Статья поступила в редакцию: 18.02.2017. Принята в печать: 18.03.2017.

Ayari M.¹, Demikhov V.G.¹, Mirov I.M.¹, Lebedev V.V.¹, Inyakova N.V.¹, Golovicina O.A.¹, Rumyantsev A.G.²

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

² Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Comparative effectiveness of intravenous iron and combined with recombinant erythropoietin therapy of anemia during pregnancy

The gold standard of anemia treatment in pregnancy is oral iron supplementation. However, it is not uncommon for an obstetrician-gynecologist to deal with situations where anemia, usually with a level of Hb <90 g/l, is "unexpectedly" detected 2–3 weeks before the delivery. And it is unreasonable to expect in this case rapid effect from oral iron supplementation. There is a definite necessity to choose either intravenous iron, or recombinant human erythropoietin (rhEPO) in combination with iron, or blood transfusion. There is not enough data evaluable about comparative characteristics of the effectiveness between rhEPO and parenteral iron versus intravenous iron therapy alone for anemia treatment during pregnancy. Two groups of 14 pregnant women with anemia were included in the study. The first group received intravenous iron only, the second group received combined therapy with rhEPO and iron. The advantages of combined therapy is shown where the aim is to increase Hb levels rapidly, for example in 2–3 weeks before delivery.

Keywords: anemia in pregnancy, intravenous iron, recombinant erythropoietin, effectiveness

Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2017; (2-3): 46–53.

Received: 18.02.2017. Accepted: 18.03.2017.

К терапевтическим опциям, применяемым при анемиях беременных (АБ), относятся пероральные препараты железа; парентеральные препараты железа; комбинированная терапия, включающая рекомбинантный человеческий эритропозтин (рчЭПО), реже – другие эритропозз-стимулирующие препараты (ЭСП) в сочетании с препаратами железа; гемотрансфузии. По данным литературы, и в России, и в европейских странах пероральную ферротерапию получают до 91% беременных женщин с анемией [1, 2]. На долю внутривенных препаратов железа приходится не более 10–13%, хотя в некоторых странах Европы внутривенные препараты железа используются почти у половины беременных с АБ. В среднем 2% (0–6%) беременных с анемией получают ЭСП в сочетании с препаратами железа и 3% (0–12%) – гемотрансфузии [3]. Одной из частых проблем при лечении АБ является резистентность к пероральной ферротерапии.

Кроме этого, в акушерской практике достаточно часто приходится иметь дело с ситуациями, когда беременные женщины после положенных сроков скрининга длительно не обращались к акушеру, и при явке за 2–3 нед до родов обнаружива-

ется снижение уровня гемоглобина (Hb) до 90 г/л. В условиях дефицита времени до родов врачу вряд ли удастся достигнуть быстрого восстановления уровня Hb при приеме пероральных препаратов железа. Он оказывается перед выбором использования либо внутривенных препаратов железа, либо комбинированной терапии рчЭПО и препаратами железа, либо даже гемотрансфузии.

Цель настоящего исследования – сравнить эффективность применения внутривенной ферротерапии и комбинированной терапии рчЭПО совместно с внутривенными препаратами железа для лечения АБ в III триместре беременности.

Материал и методы

В исследовании участвовали 2 группы молодых беременных женщин с анемией (табл. 1). Критериями АБ считали Hb <110 г/л в I и III триместрах и <105 г/л – во II триместре беременности в соответствии с данными Центра по контролю и профилактике заболеваний (США) [4]. Согласно рекомендациям Европейской гематологической ассоциации (ЕНА), дефицит железа у беременной считали доказанным при ферритине сыворотки (ФС) <20 мкг/л [5].

1-ю группу составили 14 беременных женщин со средним гестационным сроком

Таблица 1. Исходные характеристики беременных с анемией, включенных в исследование

Группа	Возраст, годы	Гестационный срок, нед	НЬ, г/л	ФС, мкг/л
1-я (n=14)	$p^{1-2}=0,26$	$p^{1-2}=0,06$	$p^{1-2}=0,70$	$p^{1-2}=0,003$
<i>M</i> ± <i>σ</i>	30,6±5,2	30,7±5,5	85,1±7,3	5,9±3,9
<i>Min</i> – <i>Max</i>	(21–38)	(20–37)	(75–96)	(1,3–13,1)
<i>Me</i>	32	32,5	84	4,75
2-я (n=14)				
<i>M</i> ± <i>σ</i>	26,9±5,9	34,1±3,2	83,9±9,4	28,9±26,9
<i>Min</i> – <i>Max</i>	(18–34)	(27–38)	(61–94)	(3,0–80,0)
<i>Me</i>	29	35,5	87	14,5

беременности 30,7±5,5 нед, концентрацией НЬ 85,1±7,3 г/л и доказанным абсолютным дефицитом железа (ФС – 5,9±3,9 мкг/л), что являлось необходимым условием терапевтического использования внутривенных препаратов железа. Во 2-ю группу вошли 14 беременных с анемией, отобранных случайным образом, со средним гестационным сроком 34,1±3,2 нед, концентрацией НЬ 83,9±9,4 г/л и ФС – 28,9±26,9 мкг/л (табл. 1)

Беременные 1-й группы для лечения анемии получали внутривенный препарат железа. Из 14 пациенток 1-й группы 6 получали карбоксимальтозат железа и 8 – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Перед введением рассчитывали общую кумулятивную дозу согласно официальной инструкции по медицинскому применению препарата [6, 7]. Средняя общая кумулятивная доза составила 1507,7±155,3 (1300–1800) мг. Карбоксимальтозат железа вводили внутривенно капельно в 0,9% растворе натрия хлорида в течение 30–40 мин, разделив полученную при расчете дозу препарата на 2 внутривенные инфузии с интервалом между введениями не менее 1 нед. Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс назначали по 200 мг 3 раза в неделю в виде внутривенной инфузии в 200 мл физиологического раствора.

Беременным 2-й группы (n=14) вводили рчЭПО (Эпокрин, ГосНИИ ОЧБ, Россия) в сочетании с одним из внутривенных препаратов железа: железа (III)

гидроксид сахарозный комплекс или карбоксимальтозат железа. РчЭПО вводили в разовой дозе 100 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю, на курс 6 инъекций. Внутривенные препараты железа использовали по схеме: 200 мг внутривенно 3 раза в неделю, в дни введения рчЭПО, в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению препаратов. Из 14 беременных 2-й группы 11 получали железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и 3 – карбоксимальтозат железа. Перед началом терапии и затем еженедельно в течение 3 нед определяли показатели гемограммы, количество ретикулоцитов (Ret), концентрацию ФС. Целевой уровень НЬ установили как 110 г/л. Во время лечения оценивали возможные неблагоприятные побочные явления.

Показатели гемограммы (30 параметров), включая уровень НЬ, количество Ret, эритроцитов, тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex 2000i (Япония). Уровень ФС определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Access (Beckman Coulter, США) с использованием тест-систем фирмы «Beckman Coulter» (США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартных средств Microsoft Excel (*t*-критерий Стьюдента, уровень вероятности *p*) и Statistica 10-я версия. Рассчитывали средние величины (*M*), стандартное отклонение (*SD*) и медиану (*Me*). Статисти-

чески достоверным считали уровень значимости различий средних показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты

В обеих группах беременных с анемией отмечалась отчетливая положительная динамика по концентрации Hb. Прирост Hb через 3 нед терапии составил $17,6 \pm 7,0$ г/л у беременных 1-й группы и $21,9 \pm 8,9$ г/л – 2-й группы. Были достигнуты следующие уровни Hb: $103,4 \pm 6,2$ г/л и $110,2 \pm 12,7$ г/л в 1-й и 2-й группах соответственно. Средний прирост Hb в сутки в 1-й группе оказался $1,02 \pm 0,36$ г/л, против $1,59 \pm 0,66$ г/л во 2-й группе ($p = 0,009$). Таким образом, показатели прироста и конечная концентрация Hb у беременных 2-й группы, получавших рчЭПО в сочетании с препаратами железа, оказались выше, чем у беременных 1-й группы, получавших только внутривенные препараты железа для лечения анемии.

Во 2-й группе целевой уровень Hb 110 г/л был достигнут у 8 (57,1%) из 14 женщин, по сравнению с 2 (14,3%) из 14 бе-

ременных в 1-й группе ($p = 0,03$), что указывает на более высокую эффективность комбинированной терапии рчЭПО с внутривенным препаратом железа.

Динамика количества Ret и Hb у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа (ВВ) и рчЭПО в сочетании с препаратом железа (ЭПО) показана на рис. 1 и 2.

Из 28 беременных, включенных в исследование, была выделена группа из 12 женщин, терапия которым была назначена при гестационном сроке 35–37 нед. Из 12 беременных 9 были из 2-й группы и 3 – из 1-й группы. Средний срок беременности в начале терапии составил $36,3 \pm 0,87$ нед, а средняя продолжительность терапии $15,5 \pm 4,84$ сут. Средний прирост Hb за все время терапии и за 1 сут составил $20,7 \pm 11,26$ г/л и $1,6 \pm 0,75$ г/л соответственно (табл. 2).

Максимальный прирост Hb составил 48 г/л за 2 нед терапии у беременной, получавшей комбинированную терапию. Минимальный прирост Hb – 5 г/л через 1 нед был отмечен у женщины, получавшей внутривенную ферротерапию. Дина-

График средних для нескольких переменных
Таблица данных 42 4v*14с
Среднее; Отрезок: среднее \pm 0,95 дов. интервал

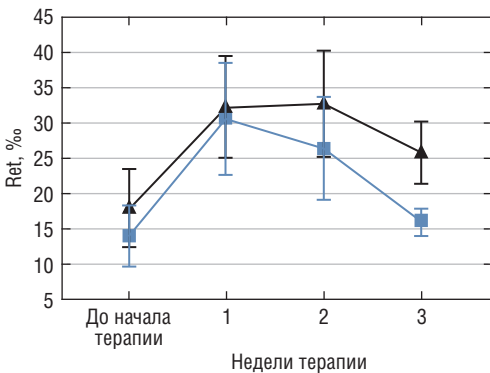


Рис. 1. Динамика количества ретикулоцитов у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа и рчЭПО в сочетании с внутривенным препаратом железа

График средних для нескольких переменных
Таблица данных 40 4v*14с
Среднее; Отрезок: среднее \pm 0,95 дов. интервал

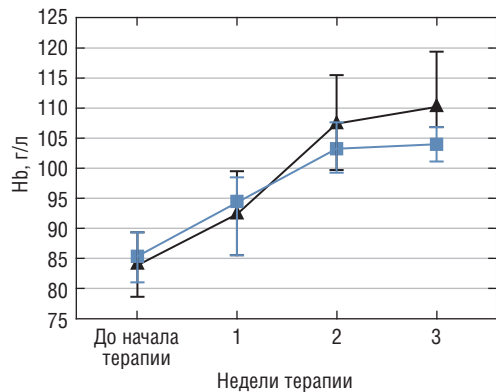


Рис. 2. Динамика концентрации гемоглобина у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа и рчЭПО в сочетании с препаратом железа

Таблица 2. Динамика прироста уровня гемоглобина (Hb) у женщин, начавших терапию в 35–37 нед беременности

Группа	Срок беременности в начале терапии, нед	Средняя продолжительность терапии, сут	Средний прирост Hb, г/л	Прирост Hb в сутки, г/л
<i>n</i> =12				
<i>M</i> ± <i>σ</i>	36,3±0,87	15,5±4,84	20,7±11,26	1,6±0,75
<i>Min</i> – <i>Max</i>	35–38	7–21	5–48	0,86–3,43
<i>Me</i>	36	14	17	1,29

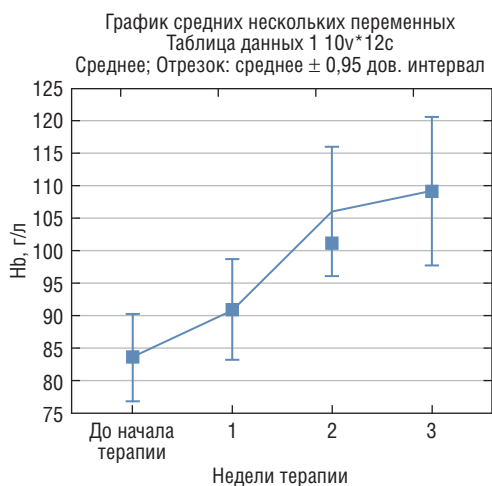


Рис. 3. Средние значения гемоглобина ±0,95 доверительный интервал в динамике у женщин, начавших терапию в 35–37 нед беременности

мика концентрации Hb на фоне терапии у женщин, начавших терапию в 35–37 нед беременности, представлена на рис. 3.

Никаких серьезных нежелательных побочных явлений при лечении пациенток 1-й и 2-й групп не выявлено. В 1-й группе 1 беременная ощущала металлический вкус во рту во время введения препарата, еще у 1 пациентки отмечено ощущение жара в начале инфузии.

Обсуждение

Несмотря на то что пероральные препараты железа составляют основу терапии АБ, внутривенная ферротерапия и комбинированная терапия (рчЭПО в сочетании с препаратами железа) все чаще применяются в акушерской практике. Современные внутривенные препараты

железа являются высокоэффективными и безопасными, позволяют одновременно вводить большие дозы железа, что существенно сокращает сроки лечения железодефицитной анемии у беременных. Вместе с резистентностью к пероральной ферротерапии и случаями непереносимости пероральных препаратов железа одним из показаний для внутривенной терапии препаратами железа является и необходимость в более быстром повышении Hb у беременных с анемией, выявленной за 2–3 нед до родов. Комбинированная терапия рчЭПО и внутривенным железом также является эффективным, имеющим патогенетическое обоснование, способом терапии АБ, которая довольно часто протекает с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии [8]. В настоящее время нет исследований, в которых бы сравнивалась эффективность внутривенной и комбинированной терапии при лечении анемий у беременных.

Согласно данным, полученным нами в проведенном исследовании, абсолютный прирост концентрации Hb и скорость прироста Hb за сутки у беременных с анемией, получавших комбинированную терапию, хотя и были выше, статистически достоверно не отличались от таковых показателей у беременных, которым проводилась внутривенная ферротерапия (табл. 3). При этом целевой уровень Hb=110 г/л через 3 нед терапии был достигнут у 57,1% женщин, получавших рчЭПО, и только у 14,3% беременных, пролеченных внутривенным препаратом железа (*p*=0,03) (см. табл. 3). Количество Ret через 3 нед терапии также статистически достоверно было выше у женщин, получавших рчЭПО терапию

(табл. 4), что указывает на более интенсивный и продолжительный эритропоэз, стимулирующий эффект рчЭПО.

Учитывая незначительную разницу в среднем приросте Hb за весь период терапии, с одинаковым успехом можно было бы одинаково рекомендовать применение и внутривенной ферротерапии, и комбинированной терапии (рчЭПО и препаратами железа) для лечения АБ в III триместре беременности, особенно за 2–3 нед до родов. Однако следует учитывать, что целевой уровень Hb гораздо чаще достигается при рчЭПО терапии. Кроме этого, А. Krafft и соавт. представили данные о том, что при резистентности к пероральным препаратам железа вероятность неэффективности внутривенной ферротерапии составляет 50% [9]. По нашему мнению, это связано с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии, часто наблюдаемой при АБ, что обуславливает высокую эффективность рчЭПО терапии [9]. Перед применением внутривенных препаратов железа требуется обязательное лабораторное подтверждение дефицита железа у беременной, тогда как перед рчЭПО терапией в нем нет необходимости [10]. Показанием для рчЭПО терапии АБ является резистентность к пероральной ферротерапии в течение 2–4 нед, Hb < 90 – 95 г/л или необходимость в быстром повышении Hb, например перед родами. Разовая доза рчЭПО 100 МЕ/кг

3 раза в неделю является наиболее эффективной при условии обязательного сочетанного применения рчЭПО с препаратами железа, необходимого для профилактики функционального дефицита железа [11, 12]. Средний прирост Hb у беременных, получавших рчЭПО в нашем исследовании, составил 21,9±8,9 (12–48) г/л, что вполне достаточно для подготовки к родоразрешению беременной с анемией среднетяжелой степени за 2–3 нед до предполагаемого срока родов.

Ретикулоцитарная реакция в виде значительного увеличения количества ретикулоцитов (Ret) была отмечена в обеих группах: через 1 нед терапии Ret повышались с 13,9±5,2 до 30,6±8,6% и с 17,8±8,8 до 32,3±11,3% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p>0,05$). Через 3 нед терапии у беременных 2-й группы количество Ret статистически достоверно было выше, чем в 1-й группе: 25,8±5,7 и 15,9±1,8% соответственно ($p=0,00005$) (табл. 4). Подобное увеличение числа Ret свидетельствует о наличии именно железodefицитной анемии и прогнозирует эффективность применения выбранного лечения.

Заключение

Применение комбинированной терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и внутривенными препаратами же-

Таблица 3. Показатели динамики концентрации гемоглобина (Hb) у беременных с анемией

Группа	Hb до начала терапии, г/л	Hb через 3 нед терапии, г/л	Прирост Hb через 3 нед терапии, г/л	Прирост Hb в сутки, г/л	Количество беременных, у которых достигнут целевой уровень Hb (110 г/л), от общего числа пролеченных в группе, абс. (%)
1-я (n=14) M±σ Min–Max Me	85,1±7,3 61–94 84	103,4±6,2 84–127 103	17,6±7,0 5–29 17,5	1,02±0,36 0,38–1,77 1,12	2 (14,3%)
2-я (n=14) M±σ Min–Max Me	83,9±9,4* 75–96 87	110,2±12,7* 92–113 110	21,9±8,9* 12–48 19,5	1,59±0,66** 0,86–3,43 1,40	8 (57,1%)*

* – $p>0,05$; ** – $p=0,009$; *** – $p=0,01$.

Таблица 4. Показатели динамики количества ретикулоцитов (Ret) у беременных с анемией

Группа	Ret до начала терапии, ‰	Ret через 1 нед терапии, ‰	Ret через 3 нед терапии, ‰
1-я (n=14)	13,9±5,2	30,6±8,6	15,9±1,8
2-я (n=14)	17,8±8,8	32,3±11,3	25,8±5,7*

* – $p^{1-2} < 0,05$.

леза является эффективной лечебной тактикой у беременных с анемией за 2–3 нед до предполагаемого срока родов. В этом случае использование рЧЭПО в сочетании с препаратами железа является эффек-

тивным и безопасным методом лечения АБ, дает быстрый терапевтический эффект с повышением Hb уже через 3 нед на 21,9±8,9 г/л и является альтернативой для гемотрансфузий.

Сведения об авторах

Аиари Манел – врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: dr.manel.ayari@gmail.com

Демихов Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: demix777@ya.ru

Миров Игорь Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Лебедев Вячеслав Вячеславович – аспирант кафедры педиатрии с курсом детской хирургии и педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: lebedev@hemacenter.org

Инякова Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-гематолог Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: inyakova@hemacenter.org

Головицина Ольга Александровна – врач-лаборант Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: zavlab@hemacenter.org

Румянцев Александр Григорьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

E-mail: info@fnkc.ru

Литература

- Milman N., Mitchell D., Mansour D. Routine practice in managing iron deficiency and anaemia during pregnancy and postpartum. XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 7–12, 2012, Rome, Italy. Poster Presentation.

2. Breymann Ch. Iron deficiency anemia in pregnancy // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 8 (6). P. 587–596.
3. Демихов В.Г., Аиари М., Зиновьева Е.Н., Демихова Е.В. и др. Применение препаратов рекомбинантного эритропозитина для лечения анемий беременных // *Доктор.Ру (гематология)*. 2016. № 5 (122). С. 29–35.
4. Centers of Disease Control (CDC). Criteria for anemia in children and childbearing-aged women // *Morbidity Mortality Weekly Report*. 1989. Vol. 38 (22). P. 400–404.
5. Beaumont C., Beris F., Beuzard Y., Brugnara C. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism 2009, European School of Hematology and Club du Globule Rouge et du Fer. Handbook. Second Edition. Forum Servis Editore. Italy: Genoa. 653 p.
6. Официальная инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект. https://medi.ru/instrukciya/ferinzhekt_1480/ (дата обращения 02.04.2017).
7. Официальная инструкция по медицинскому применению препарата Венофер. https://medi.ru/instrukciya/venofer_12429/ (дата обращения 02.04.2017).
8. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Патогенез и лечение анемий беременных. М. : Практическая медицина, 2015. 224 с.
9. Krafft A., Bencaiova G., Breymann Ch. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone // *Fetal Diagn. Ther.* 2009. Vol. 25. P. 239–245.
10. Auerbach M., Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2010. Vol. 2010: 338–347. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.338.
11. Breymann C., Major A., Richter C. et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // *J. Perinat Med.* 1995. Vol. 23. P. 89–98.
12. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Милов И.М., Журина О.Н. и др. Эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропозитина для лечения анемии беременных // *Акуш. и гин.* 2011. № 1. С. 32–35.

References

1. Milman N., Mitchell D., Mansour D. Routine practice in managing iron deficiency and anaemia during pregnancy and postpartum. XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 7–12, 2012, Rome, Italy. Poster Presentation.
2. Breymann Ch. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2013; 8 (6): 587–96.
3. Demihov V.G., Ayari M., Zino'eva E.N., Demihova E.V., Mirov I.M., Romyancev A.G. Human recombinant erythropoietins for treatment of anemia in pregnancy. *Doktor.Ru (hematologiya) [Doctor.ru (hematology)]*. 2016; 5 (122): 29–35. (in Russian)
4. Centers of Disease Control (CDC). Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morbidity Mortality Weekly Report*. 1989; 38 (22): 400–4.
5. Beaumont C., Beris F., Beuzard Y., Brugnara C. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism 2009, European School of Hematology and Club du Globule Rouge et du Fer. Handbook. Second Edition. Forum Servis Editore. Italy: Genoa. 653 p.
6. The official instruction on the medical use of the preparation Ferinject. https://medi.ru/instrukciya/ferinzhekt_1480/ (in Russian, date of access 02.04.17).
7. The official instruction on the medical use of the drug Venofer https://medi.ru/instrukciya/venofer_12429/ (in Russian, date of access 02.04.17).
8. Demihov V.G., Morshakova E.F., Romyantsev A.G. Pathogenesis and treatment of anemia in pregnant women. Moscow: *Prakticheskaya medicina*, 2015: 224 p. (in Russian)
9. Krafft A., Bencaiova G., Breymann Ch. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther.* 2009; Vol. 25: 239–45.
10. Auerbach M., Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 338–347. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.338.
11. Breymann C., Major A., Richter C. et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study. *J Perinat Med.* 1995; 23: 89–98.
12. Demihov V.G., Klimovskaya E.V., Mirov I.M., Zhurina O.N., Golovitsyna O.A., Morshhakova E.F. The effectiveness of the use of various doses of recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2011; 1: 32–5. (in Russian)