

И.Н. Захарова¹, И.С. Тарасова², В.М. Чернов², Е.Б. Мачнева¹, Т.М. Васильева³¹ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация³ Детская городская поликлиника № 133, Москва, Российская Федерация

Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, главный педиатр ЦФО РФ

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 13.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Распространенность железодефицитных состояний (ЖДС) среди детей высока, что диктует необходимость поиска чувствительных, точных и простых методов их определения на ранних стадиях развития заболеваний. Особенно необходимы новые методы лабораторной диагностики для проведения скрининга. В статье анализируются новые методы лабораторной диагностики ЖДС — гематологические и биохимические. Обсуждается значение в диагностике ЖДС и контроле эффективности их лечения нового параметра — среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (Reticulocyte Hemoglobin Content, CHr). Приводятся сведения о чувствительности и специфичности CHr в сравнении с другими гематологическими показателями, наиболее часто применяемыми для диагностики ЖДС.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, гематологические показатели, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, препараты железа.

(Для цитирования: Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М., Мачнева Е.Б., Васильева Т.М. Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 692–696. doi: 10.15690/pf.v12i6.1494)

ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

В отечественной и зарубежной литературе имеются различия в терминологии, применяемой для обозначения состояний, связанных с дефицитом железа (ДЖ). В нашей литературе чаще употребляют термин «железодефицитные состояния» (ЖДС), которые включают латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефи-

цитную анемию (ЖДА). За рубежом применяют термин «дефицит железа» (iron deficiency), который подразделяют на ДЖ без анемии (отечественный аналог ЛДЖ) и ДЖ с анемией (отечественный аналог ЖДА). ЛДЖ не является болезнью, рассматривается большинством авторов как функциональное расстройство, в связи с этим ему чаще присваивают рубрику E61.1 в соот-

I.N. Zakharova¹, I.S. Tarasova², V.M. Chernov², E.B. Machneva¹, T.M. Vasilyeva³¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation² Dmitriy Rogachev Federal Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation³ City Pediatric Hospital No. 133, Moscow, Russian Federation

Reticulocyte Indices in Diagnosis and Control of Effectiveness of Treatment of Iron Deficiency Conditions in Children

High prevalence of iron-deficiency conditions (IDC) in children dictates the need in searching for sensitive, accurate and simple methods of identifying such diseases on early stages of development. New methods of laboratory screening diagnosis are especially needed. The article presents an analysis of new methods of IDC laboratory diagnosis — hematological and biochemical. It presents a discussion of role of a new parameter — mean reticulocyte hemoglobin content (CHr) — for IDC diagnosis and treatment effectiveness control. The article presents data on CHr sensitivity and specificity as compared with the other hematological parameters frequently used for IDC diagnosis.

Key words: children, iron deficiency, hematological parameters, mean reticulocyte hemoglobin content, iron preparations.

(For citation: Zakharova I. N., Tarasova I. S., Chernov V. M., Machneva E. B., Vasilyeva T. M. Reticulocyte Indices in Diagnosis and Control of Effectiveness of Treatment of Iron Deficiency Conditions in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 692–696. doi: 10.15690/pf.v12i6.1494)

ветствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [1]. Исходом ЛДЖ может быть возврат к норме или дальнейшее прогрессирование ДЖ с развитием ЖДА. В отличие от ЛДЖ, ЖДА является самостоятельной нозологической формой и имеет рубрику D50 в МКБ-10 [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

ЖДС — наиболее распространенная патология у детей, имеющая негативные последствия для состояния здоровья. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывают 600 млн детей дошкольного и школьного возраста с диагнозом «Анемия», и предположительно не менее половины этих анемий — железодефицитные [2]. Эксперты установили, что если частота ЖДА в популяции составляет 5%, то ДЖ присутствует примерно у 15% населения; при частоте ЖДА 20% ДЖ имеется у 50% населения, а при наличии ЖДА у 40% населения практически вся популяция страдает ДЖ [3].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Выявление и лечение пациентов с ЖДС на ранних стадиях может предотвратить развитие нежелательных последствий [3, 4]. В связи с этим в настоящее время сохраняется актуальным поиск методов своевременной и эффективной диагностики ЖДС у детей, а также их адекватного лечения и контроля его эффективности.

Основной клинический признак как ЛДЖ, так и ЖДА — это сидеропенический синдром, который включает дистрофические изменения кожи и ее придатков, атрофию слизистых оболочек, извращение вкуса и обоняния, мышечную боль и мышечную гипотонию, энурез. ЖДА отличается от ЛДЖ дополнительным наличием анемического синдрома: бледность кожи и слизистых оболочек, снижение аппетита, физическая и умственная утомляемость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, приглушенность тонов сердца, систолический шум при его аускультации.

В исследованиях отечественных ученых показано, что диагностировать ЖДС у детей с помощью одних только клинических признаков заболевания не представляется возможным, поскольку подавляющее большинство симптомов как анемии, так и сидеропении отличаются крайне низкой чувствительностью (sensitivity, Se) [4]. Поэтому в клинической практике для диагностики ЖДС применяют лабораторные методы, которые постоянно совершенствуются благодаря появлению новых приборов и методов. Особого внимания заслуживают методы, позволяющие не только диагностировать ЖДС, но и осуществлять контроль эффективности лечения препаратами железа.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Диагноз ЖДА основывается, прежде всего, на выявлении микроцитарной (анизоцитоз, микроцитоз), гипо-

хромной (цветовой показатель, ЦП, $\leq 0,85$), нормо- или гипорегенераторной (число ретикулоцитов 1–2%) анемии по данным клинического анализа крови.

Клинический анализ крови — это наиболее часто используемый скрининговый лабораторный метод диагностики ЖДС у детей. Широкое использование в клинической лабораторной диагностике автоматических гематологических анализаторов привело к появлению новых возможностей в диагностике ЖДС. Ими стали определение эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов. Наиболее часто, особенно в амбулаторной практике, для диагностики ЖДС применяют следующие гематологические показатели:

- концентрацию гемоглобина;
- гематокрит;
- цветовой показатель;
- число эритроцитов (RBC);
- эритроцитарные индексы — средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW).

Оказалось, что гематологические показатели имеют определенные недостатки. Прежде всего, эритроцитарные индексы характеризуют зрелые эритроциты, поэтому ЖДС должно существовать достаточно длительное время, чтобы привести к их изменению, т. к. длительность жизни эритроцитов в периферической крови составляет около 120 сут. Изменение содержания гемоглобина и показателя гематокрита также происходит уже при глубоком ДЖ, на стадии развития ЖДА.

ЖДС подтверждают с помощью биохимических показателей:

- снижения концентрации сывороточного железа (СЖ) $< 12,5$ мкмоль/л;
- повышения общей железосвязывающей способности сыворотки > 69 мкмоль/л;
- снижения концентрации сывороточного ферритина (СФ) < 30 мкг/л.

Биохимические показатели могут быть использованы в качестве диагностических (подтверждающих), но не скрининговых тестов для определения ЖДС, поскольку они обладают недостаточно высокой чувствительностью [4]. Кроме того, диагностическая значимость большинства биохимических показателей (прежде всего это касается СФ) значительно снижается при воспалительных заболеваниях; биохимические показатели подвержены суточным колебаниям (СЖ), зависят от приема пищи, требуют взятия венозной крови [4, 5]. Не менее значимыми недостатками биохимических тестов являются сложность их выполнения и относительно высокая стоимость [5].

В последние годы предложено несколько новых биохимических показателей для диагностики ДЖ. В частности, обсуждается возможность использования концентрации растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), которая возрастает при ЖДС и применяется для определения состояния эритропоэза [6]. Отсутствие изменений концентрации рТФР на фоне инфекции или воспаления является преимуществом по сравнению с определением

концентрации СФ [6]. Однако данный метод не всегда доступен [4] и по этой причине не подходит для использования в амбулаторной практике.

Относительно новый показатель — уровень цинк-протопорфирина (ЦПП), который является первым биохимическим признаком, отражающим изменения эритроцитов при снижении запасов железа в организме [7]. Благодаря этому ЦПП применяют в качестве скринингового теста для диагностики ЖДС, чему способствуют быстрота и простота выполнения, низкая стоимость и высокая чувствительность (80,6%) метода [8–10]. Однако в нашей стране этот метод пока не нашел широкого применения.

В сложных случаях для проведения дифференциальной диагностики анемий требуется также определение концентрации гепцидина в сыворотке крови. Гепцидин — белок, синтезируемый гепатоцитами, который является основным регулятором гомеостаза железа, ингибирующим его абсорбцию в тонком кишечнике, а также высвобождение из макрофагов и гепатоцитов [6, 11, 12].

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Наряду с ранней диагностикой ЖДС большое значение имеет и контроль эффективности лечения пациентов с ЖДС препаратами железа. Для этого в настоящее время используют ранние (до 1 мес от начала лечения препаратами железа) и поздние (от 1 до 6 мес) критерии.

К ранним критериям эффективности терапии препаратами железа относят [13, 14]:

- повышение среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Reticulocyte Hemoglobin Content, CHr);
- увеличение разницы между CHr и MCH;
- появление фракции незрелых ретикулоцитов (Immature Reticulocyte Fraction, IRF);
- увеличение числа ретикулоцитов по отношению к исходному на 7–10-е сут от начала лечения препаратами железа (ретикулоцитарная реакция);
- повышение концентрации гемоглобина на 10 г/л и гематокрита на 3% к концу 4-й нед лечения.

Ретикулоцитарные индексы являются наиболее ранними критериями ответа на терапию препаратами железа, а их использование для оценки эффективности лечения позволяет не ждать в течение 1 мес повышения концентрации гемоглобина.

К поздним критериям эффективности терапии препаратами железа относят [13, 14]:

- исчезновение клинических симптомов заболевания через 1–3 мес от начала лечения;
- преодоление тканевой сидеропении через 3–6 мес от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), определяемое по нормализации концентрации СФ (> 30 мкг/л).

РЕТИКУЛОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

При ДЖ в костном мозге образуются гипохромные эритроциты, при этом предшественники эритро-

цитов ретикулоциты также являются гипохромными. Современные гематологические анализаторы, помимо общего числа, позволяют оценить качественные характеристики ретикулоцитов, так называемые ретикулоцитарные индексы [15]. Принято считать, что CHr адекватно отражает состояние эритропоэза, поскольку ретикулоциты превращаются в эритроциты в периферической крови за 1,5–2 дня и содержат то количество гемоглобина, которое синтезировалось в них в последние 60 ч [16, 17].

Определение ретикулоцитарных индексов стало возможным благодаря появлению современных гематологических анализаторов и основано на флуоресцентном окрашивании, позволяющем идентифицировать нуклеиновые кислоты в цитоплазме клеток. Регистрация флуоресцентного сигнала различной интенсивности позволяет разделить ретикулоциты на фракции с низкой (к ней относятся зрелые ретикулоциты), средней и высокой флуоресценцией. Индекс зрелости ретикулоцитов, или фракция незрелых ретикулоцитов (IRF), равен сумме клеток со средней и высокой флуоресценцией. Имеются данные об использовании IRF для мониторинга эффективности лечения дефицитных анемий. При этом показано, что повышение IRF предшествует увеличению общего числа ретикулоцитов в диапазоне нескольких дней [16, 18].

Рассчитывать индекс зрелости ретикулоцитов, или IRF, предложили еще в 1989 г. В. Н. Davis и N. C. Bigelow, в зависимости от содержания PHK (как параметр, отражающий эффективность эритропоэза) [19]. IRF применяют для мониторинга костномозговой регенерации после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и интенсивной химиотерапии, мониторинга лечения ЖДС, дефицита витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, отслеживания токсического воздействия химиопрепаратов на костный мозг, классификации и выявления патогенеза анемий, детекции апластических кризов [20].

Особого внимания среди ретикулоцитарных индексов заслуживает CHr — показатель, который позволяет судить о текущем обеспечении костного мозга железом, отражает синтез гемоглобина в костномозговых предшественниках эритроцитов и доступность железа для эритропоэза [21]. Впервые в клинической практике CHr стали применять для контроля эффективности терапии парентеральными препаратами железа на ранних этапах — уже на 4-й день терапии [22]. Затем данный показатель начали использовать в нефрологии в качестве индикатора железодефицитного эритропоэза на фоне лечения эритропоэтином больных с анемией, возникшей на фоне почечной недостаточности [23].

Дальнейшие исследования показали, что CHr — это чувствительный метод, позволяющий выявить ДЖ и оценить ответ на лечение препаратами железа на ранних этапах лечения. Так, по результатам исследования С. Ullrich и соавт., CHr обладал высокой чувствительностью и специфичностью (specificity, Sp) в диагностике ДЖ у детей первого года жизни: при оптимальной точке разделения (cut-off point), равной 27,5 пг, чувствительность теста составила 83%, специфичность — 73% [5].

Таблица. Общая точность/эффективность гематологических тестов для диагностики железодефицитных состояний у подростков

Показатель	AUC (95% ДИ)	p	Cut-off point	Se, %	Sp, %	J	E, %
Hb, г/л	0,724 (0,658–0,790)	0,001	125,5	41,3	92,7	34	81,3
Ht, %	0,695 (0,626–0,763)	0,001	39,1	57,3	71,4	28,7	68,2
RBC, $\times 10^{12}/л$	0,583 (0,511–0,656)	0,028	4,53	44	71,8	15,8	65,6
CI	0,725 (0,656–0,794)	0,001	0,86	58,7	74	32,7	70,6
MCV, фл	0,648 (0,573–0,723)	0,001	82	44	83,2	27,2	74,5
MCH, пг	0,729 (0,660–0,797)	0,001	28,6	62,7	71,8	34,5	69,7
MCHC, г/л	0,720 (0,653–0,788)	0,001	339,5	69,3	64,1	33,4	65,3
Ret, %	0,484 (0,431–0,577)	0,671	0,67	41,6	62,7	4,3	57,9
CHr, пг	0,733 (0,659–0,806)	0,001	32,1	61,3	82,1	43,4	77,4

Примечание. Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, RBC — число эритроцитов, CI (color index) — цветной показатель крови, MCV — средний объем эритроцита, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, Ret — ретикулоциты, CHr — повышение среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах. AUC — значение площади под характеристической кривой, p — уровень значимости, cut-off point — точка разделения, Se — чувствительность, Sp — специфичность, J — Youden-индекс, E — точность.

C. Brugnara и соавт., исследовав 1500 образцов крови пациентов, получавших хронический гемодиализ, показали, что чувствительность CHr в качестве маркера ДЖ в оптимальной точке разделения, равной 27,2 пг, составила 93,3%, специфичность — 83,2% [24]. Снижение CHr свидетельствует о том, что эритропоэз является железодефицитным и служит чувствительным гематологическим индикатором ЛДЖ у детей первого года жизни [5, 24]. Кроме того, в отдельных исследованиях получены данные о возможности использования CHr для дифференциальной диагностики ЖДА и других видов анемии (например, анемии при хронических заболеваниях и их сочетании) [25].

В отличие от биохимических показателей, ретикулоцитарные индексы не подвержены суточным колебаниям, не зависят от приема пищи [5], и для их для определения не требуется взятия дополнительного объема крови, помимо того, что требуется для выполнения клинического анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе [5]. Более того, ретикулоцитарные индексы определяют при помощи автоматического гематологического анализатора попутно с другими параметрами, что не требует дополнительных затрат. Все эти преимущества делают весьма привлекательным использование ретикулоцитарных индексов в качестве скрининговых тестов для выявления ЖДС. К недостаткам ретикулоцитарных индексов следует отнести возможность их определения не всеми гематологическими автоматическими анализаторами, а только приборами последнего поколения. Кроме того, их специфичность ограничена возможным наличием других гематологических заболеваний, сопровождающихся гипохромной анемией, таких как талассемия или сидеробластная анемия [5].

СРАВНЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Нами проведено исследование, в которое были включены 337 подростков в возрасте от 11 до 17 лет

(медиана возраста 15 лет) — учащихся средних и старших классов общеобразовательных школ г. Москвы. Всем включенным в исследование выполняли клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе, а также определяли биохимические показатели — коэффициент насыщения трансферрина железом. Критерием ДЖ служило значение НТЖ $\leq 16\%$. ЖДА была обнаружена у 5,3% обследованных подростков, ЛДЖ — у 17%.

Проведенное нами исследование показало, что CHr является более точным тестом из всех гематологических показателей, наиболее часто используемых для диагностики ДЖ у подростков. Для данного теста в сравнении со всеми гематологическими показателями, наиболее часто применяемыми для диагностики ДЖ, оказалось самым высоким значение Youden-индекса (J), определяющего совокупную оценку чувствительности и специфичности, а также значение площади под характеристической кривой (area under the curve, AUC; табл.) [26].

Как правило, об эффективности лечения препаратами железа чаще всего судят спустя 1 мес от его начала по нарастанию концентрации гемоглобина и показателю гематокрита [3, 13, 14]. За счет относительно поздней оценки эффективности терапии часто не удается своевременно ее скорректировать и выявить такие ситуации, как ошибочно поставленный диагноз ЖДА, неадекватно подобранная доза препарата железа, проблемы с его всасыванием. Поскольку ретикулоцитарные индексы, в частности CHr, отражают состояние эритропоэза за последние 1–2 сут, их можно использовать для адекватной оценки эффективности терапии препаратами железа уже в первые дни от ее начала. По данным отдельных исследований, при эффективном лечении внутривенными препаратами железа повышение значения этого параметра наблюдается уже в течение первых 48 ч от начала лечения, опережая на несколько дней увеличение числа ретикулоцитов [15]. Коррекция лечения на ранних ее этапах позволяет избежать негативных последствий приема препарата железа при неправильно установленном диагнозе ЖДА, своевременно назначить

дополнительные обследования, а также избежать дополнительных затрат на лечение [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование новых эффективных, более простых и экономически выгодных показателей ЖДС у детей, в частности ретикулоцитарных индексов, позволит не только выявить наличие ДЖ, но и приступить к лечению уже на ранних стадиях, что в конечном итоге предотвратит негативные последствия анемии для здоровья детей. Кроме того, с помощью данных показателей мож-

но судить об эффективности лечения уже в первые дни приема препаратов железа и, при необходимости, своевременно провести коррекцию схемы лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Женева: ВОЗ. 1995. Т. 1. Ч. I. 698 с.
2. Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School Age Children. Geneva: World Health Organization. 2011. URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/guideline_iron_supplementation_children/en/\(available:27.12.2015\)](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/guideline_iron_supplementation_children/en/(available:27.12.2015)).
3. UNICEF. United Nations University. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization. 2001 (WHO/NHD/01.3). 114 p. URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en \(available: 27.12.2015\)](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en (available: 27.12.2015)).
4. Тарасова ИС. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков. Автореф. дис ... док. мед. наук. М. 2013. 67 с.
5. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, Shapiro D, Bernstein H. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA*. 2005;294(8):924–930.
6. Павлов АД, Морщакова ЕФ, Румянцев АГ. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 304 с.
7. Labbe RF, Rettmer RL. Zinc protoporphyrin: a product of iron deficient erythropoiesis. *Semin Hematol*. 1989;26(1):40–46.
8. Blumberg WE, Eisinger J, Lamola AA, Zuckerman DM. The hematofluorometer. *Clin Chem*. 1977;23(2Pt.1):270–274.
9. Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. *Clin Chem*. 1999;45(12):2060–2072.
10. Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, Jack RM, Labbe RF. Zincprotoporphyrin/hemratio for diagnosis of preanemic iron deficiency. *Pediatrics*. 1999;104(3):e37.
11. Маянский НА, Семикина ЕЛ. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;1(1):18–23.
12. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276.
13. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1–29.
14. Румянцев АГ, Захарова ИН, Чернов ВМ, Тарасова ИС, Заплатников АЛ, Коровина НА, Боровик ТЭ, Звонкова НГ, Мачнева ЕБ, Пудриков КА. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей. Под ред. АГ Румянцева, ИН Захаровой. М.: Контини Принт. 2015. 76 с.
15. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Path*. 2008;130(1):104–116.
16. Баранов АА, Семикина ЕЛ, Мельничук ОС, Гордеева ОБ, Намазова-Баранова ЛС, Морозова НА, Кожевникова ОВ, Геворкян АК, Маянский НА. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010;2(4):17–21.
17. Папаян АВ, Жукова ЛЮ. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер. 2001. 384 с.
18. Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J, Madrigal E, Blanco F, Alvarez MA. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol*. 2003;25(5):283–288.
19. Davis BH, Bigelow NC. Flow cytometric reticulocyte quantification using thiazole orange provides clinically useful reticulocyte maturity index. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113(6):684–689.
20. Chang CC, Kass L. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting. *Am J Clin Pathol*. 1997;108(1):69–73.
21. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83(4):307–310.
22. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood*. 1994;83(10):3100–3101.
23. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood*. 1997;89:4248–4267.
24. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron deficient states. *Clin Lab Haem*. 2006;28(5):303–308.
25. Барановская ИБ, Онищук СА. Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2008;81:129–134.
26. Мачнева ЕБ, Захарова ИН, Тарасова ИС, Чернов ВМ, Лазарева СИ. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците — точный показатель дефицита железа у подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015;94(6):33–38.