

Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей

Е.А. Балашова, Л.И. Мазур

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Current approaches to diagnosing iron-deficiency anemia in children

E.A. Balashova, L.I. Mazur

Samara State Medical University

Железодефицитная анемия является частой и, несмотря на имеющийся широкий арсенал препаратов железа, нерешенной проблемой в педиатрической практике. Причина этого зачастую связана с неадекватной диагностикой в первичном звене здравоохранения, что вызвано как объективными трудностями, так и недооценкой серьезности последствий дефицита железа. В обзоре представлены данные эпидемиологии железодефицитной анемии в мире и в Российской Федерации, существующие подходы к определению таких понятий, как анемия, дефицит железа и железодефицитная анемия у детей, а также возможные методы диагностики железодефицитной анемии: от самых простых до высокотехнологичных.

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, диагностика, ферритин, ретикулоцитарный гемоглобин, растворимые трансферриновые рецепторы.

Iron-deficiency anemia is a common and, despite the available wide range of iron preparations, unsolved problem in pediatric practice. This is often associated with inadequate diagnosis in primary health care, which is due to both objective problems and underestimation of the seriousness of sequels of iron deficiency. This review gives data on the epidemiology of iron-deficiency anemia in the Russian Federation and worldwide, existing approaches to defining concepts, such as anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in children, and possible diagnostic methods from the simplest to high-tech.

Key words: children, iron deficiency anemia, diagnosis, ferritin, reticulocyte hemoglobin, soluble transferrin receptors.

На сегодняшний день накоплен значительный объем знаний о причинах возникновения, патогенезе, методах диагностики и лечения больных с железодефицитной анемией, что в сочетании с наличием большого количества разнообразных препаратов железа создает ложное мнение о полном решении данной проблемы. В то же время нельзя забывать, что до сих пор дефицит железа занимает 9-е место среди факторов риска в общем бремени заболеваний и ответственен за 841 тыс. смертей ежегодно [1]. По последним данным, в РФ, как и в странах Восточной Европы, при пересчете на 100 000 населения анемия ответственна за 30–59 лет, прожитых с инвалидностью [2, 3]. Оказывается, что при наличии массы возможностей для адекватной диагностики и лечения железодефицитной анемии тактика ведения пациентов в практическом здравоохранении и, как следствие, результаты терапии далеки от оптимальных [4]

Частота железодефицитной анемии

Наибольшая частота железодефицитной анемии регистрируется в развивающихся странах. Так, среди детей в Индии она составляет 75,3–80% [5], в Китае

43,7–65,5% [6], в Бразилии 45,4–76% [7]. По данным российских авторов, это заболевание остается серьезной медико-социальной проблемой в РФ и встречается с частотой от 17–47 до 50–60% [8, 9].

Важным аспектом распространенности железодефицитной анемии в популяции является и ее вклад в общее число анемий различной этиологии. Традиционно считается, что дефицит железа служит самой частой причиной развития анемии у детей. Так, в Бразилии при обследовании 356 детей в возрасте 1 года анемия была обнаружена у 67% детей, при этом у 90% из них уровень ферритина был менее 15 нг/мл, т.е. отмечался дефицит железа [10].

В то же время доля железодефицитной анемии значительно изменилась в отдельных, преимущественно экономически развитых регионах [3]. Например, за последние десятилетия произошло резкое снижение ее частоты в Норвегии до 2–5% [11], в США до 2,3–5% [12]. Такое снижение частоты железодефицитной анемии связано и с повышением значимости анемии хронических заболеваний, гемолитических анемий и анемий, связанных с дефицитом других нутриентов [4]. Российские авторы на сегодняшний день придерживаются теории о том, что железодефицитная анемия составляет более 70–80% [13] всех анемий у детей.

Одной из возможных причин значительного разброса частоты этого заболевания, по данным клинических исследований, является использование разных критериев анемии, дефицита железа и железодефицитной анемии. Этот факт, вместе с особенностями

© Е.А. Балашова, Л.И. Мазур, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:31–36

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна – к.м.н., асс. каф. госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Мазур Лилия Ильинична – д.м.н., проф., зав. каф. того же университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

выбранной для исследования популяции может существенно исказить представления о распространенности заболевания и дефицита железа.

Диагностические критерии анемии

Наиболее часто нижней границей нормы для детей считается уровень гемоглобина менее 110 г/л [1]. Каким образом было сформировано данное значение? По рекомендациям ВОЗ, анемия — снижение показателя гемоглобина на 2 сигмальных отклонения и более ниже среднего уровня у здоровых людей того же пола и возраста [14], т.е. предусматривается проведение национальных популяционных исследований для определения среднего уровня гемоглобина. По результатам такого национального исследования в США (NHANES, 1992–2002 гг.) было получено значение 110 г/л для детей в возрасте 12–35 мес, которое использует большинство исследователей. Важным замечанием к полученным данным является то, что уровень гемоглобина определялся в венозной крови и сравнение с результатами определения гемоглобина в капиллярной крови неправомерно [14]. В капиллярной крови показатель гемоглобина на 10% выше, чем в венозной, в связи с чем возможна ошибочная оценка результатов анализа. Например, у ребенка уровень гемоглобина в капиллярной крови 110 г/л, что расценивается как «нижняя граница нормы». Однако у того же ребенка в венозной крови, вероятно, уровень гемоглобина будет 100 г/л, что позволяет установить анемию. Таким образом, определение гемоглобина в капиллярной крови является менее надежным и может приводить к гиподиагностике анемии [15, 16].

Диагностика дефицита железа

Определение дефицита железа вызывает еще большие сложности. На сегодняшний день, за исключением окрашивания сидеробластов в пунктате красного костного мозга берлинской лазурью, не существует единого параметра, который может однозначно сказать о наличии или отсутствии дефицита железа в организме [17]. Поэтому в ходе клинических исследований и в практической деятельности определение состояния обмена железа является сложным комплексным процессом и существует несколько подходов к его определению.

Диагноз железодефицитной анемии может быть поставлен клинически — по наличию сидеропенического синдрома, наиболее специфичным проявлением которого является извращение вкуса [18]. В исследовании В. Вуант и соавт., проведенном на 1236 донорах, извращение вкуса обнаружено у 11% добровольцев с дефицитом железа и только у 4% с нормальным содержанием железа в организме. При этом среди женщин с уровнем ферритина менее 9 нг/мл частота встречаемости извращения вкуса, преимущественно в виде пагофагии, составила 21% [19], поэто-

му авторы делают вывод о высоком предикативном значении данного синдрома. В то же время многие авторы отмечают высокую частоту бессимптомного течения железодефицитной анемии, особенно легкой степени и у детей [20], что ограничивает практическое применение данного метода.

Другой подход основан на высокой частоте дефицита железа в качестве этиологического фактора анемии у детей. В связи с этим возможно установление диагноза железодефицитной анемии *ex juvantibus* — по наличию ответа (повышение уровня гемоглобина не менее чем на 10 г/л и величины гематокрита не менее чем на 3%) на 4-недельную терапию пероральными препаратами железа в дозировке 3 мг/кг [1]. Многими авторами данная позиция считается устарелой в связи с резким снижением доли железодефицитной анемии среди всех анемий детского возраста [12].

Те же возражения верны и для постановки диагноза только на основании низкого уровня гемоглобина, когда наличие у ребенка анемии заведомо считается связанным с дефицитом железа. Тем не менее, определение гемоглобина как скрининг-метода для диагностики железодефицитной анемии у детей широко используется как в зарубежной, так и российской практике. Кроме того, общий анализ крови остается хорошим методом контроля ответа на проводимую терапию [4], в связи с чем большой интерес представляют методы неинвазивного определения уровня гемоглобина у детей.

Индексы эритроцитов

Так как железодефицитная анемия является гипохромной и микроцитарной [15], были сделаны попытки провести дифференциальный диагноз с другими видами анемий по размеру эритроцитов и содержанию в них гемоглобина [15, 17]. Достоинство данного метода заключается в его общедоступности — MCV (средний объем эритроцита) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) определяют все гематологические анализаторы. Ограничение метода заключается в том, что, хотя анемия хронических заболеваний, с которой приходится проводить дифференциальный диагноз, обычно является нормоцитарной и нормохромной, при длительном течении может становится гипохромной и микроцитарной, т.е. мимикрировать под железодефицитную анемию [21]. С целью повышения диагностической ценности метода предложено использовать индекс Ментзера (Mentzer), который представляет собой отношение MCV к числу эритроцитов или введение в алгоритм дифференциальной диагностики показателя RDW (ширина распределения по объему) [15]. Несмотря на это, на сегодняшний день определение индексов эритроцитов не имеет самостоятельного значения и используется только в комплексе данных.

В связи с вышесказанным становится понятным разнообразие параметров, используемых для диагностики железодефицитной анемии: уровень сывороточного ферритина, процент насыщения трансферрина железом, общая железосвязывающая способность сыворотки, уровень сывороточного железа, цинк-протопорфирина, гепсидина [4, 17, 22–25]. Ни один из перечисленных параметров, к сожалению, не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для того, чтобы единолично и однозначно определить наличие или отсутствие железодефицитной анемии. Кроме того, для большинства параметров существует проблема нижней границы нормы, причем разброс параметров может быть весьма значительным [15, 17, 22, 23].

В российской практике объем исследований при подозрении на железодефицитную анемию закреплен «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению железодефицитной анемии» [24]. В соответствии с ним рекомендуется ориентироваться на уровень гемоглобина и эритроцитов, цветовой показатель, количество ретикулоцитов, морфологические характеристики эритроцитов при ручном подсчете или на индексы эритроцитов при исследовании общего анализа крови на гематологическом счетчике. В биохимическом анализе крови определяется уровень сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, уровень сывороточного ферритина. При этом клинические рекомендации не регламентируют, какие из параметров обмена железа предпочтительны и какой объем исследования является минимально необходимым. Более удобен для практического применения проект новых клинических рекомендаций, представленный на сайте Национального общества детских гематологов и онкологов [16]. В проекте отмечена невозможность постановки диагноза только по уровню гемоглобина, необходимость верификации дефицита железа не менее чем двумя лабораторными тестами, а пробная терапия служит только дополнительным критерием установления диагноза.

Ферритин

В рамках клинических исследований наиболее часто используемым и наиболее диагностически ценным параметром обмена железа считается уровень сывороточного ферритина [4, 26]. За крайнее значение для его уровня обычно принимают 12 нг/мл [1, 4, 17, 20, 23, 26, 27] с колебаниями, по данным различных источников литературы, от 10 нг/мл [4] до 15 нг/мл [20, 22]. По рекомендациям ВОЗ нижней границей нормы ферритина является 12 мкг/л для детей моложе 5 лет и 15 мкг/л для детей обоих полов старше 5 лет [28]. Необходимо отметить, что значения ферритина у детей раннего возраста, грудных детей и беременных женщин обычно находятся на нижней

границе нормы даже в условиях нормального содержания железа в организме, что может затруднять диагностику железодефицитной анемии в данной группе населения [1].

Другая сложность в использовании этого показателя заключается в том, что ферритин — острофазовый белок [26] и его уровень значительно повышается при воспалении, что может маскировать существующий параллельно с воспалением дефицит железа. Предложен выход из данной проблемы — определять уровень сывороточного ферритина в комплексе с другими острофазовыми показателями (1 α -гликопротеин, С-реактивный белок) и повысить нижнюю границу нормального значения ферритина до 30 нг/мл [1, 17, 29]. Явный недостаток исследования дополнительных параметров — увеличение стоимости диагностики.

Сывороточное железо

Определение содержания сывороточного железа — наиболее «старый» метод оценки состояния обмена железа в организме, при котором выявляется та часть железа, которая циркулирует в сыворотке крови в связанном с трансферрином виде [30]. Таким образом, определяется лабильная часть железа, которая находится в транзитном состоянии между местом всасывания и местом назначения. Сывороточное железо, как и общая железосвязывающая способность сыворотки и процент насыщения трансферрина железом, является крайне лабильным и подвержено воздействию воспаления: интерлейкин-6, 2, 10, фактор некроза опухоли α стимулируют переход железа из сыворотки в макрофаги, причем степень такого стимулирования индивидуальна. Кроме того, при определении сывороточного железа необходимо учитывать изменение его концентрации после еды, так как постпрандиальные значения сывороточного железа отражают текущую абсорбцию железа из пищи [30]. Уровень сывороточного железа подвержен суточным колебаниям в пределах 10–20%, может изменяться в течение нескольких дней примерно на 15%, а его нормальные значения могут резко отличаться от общепринятых ввиду индивидуальных особенностей организма [30]. Кроме того, существуют технические трудности: при проведении забора крови и последующего анализа необходимо исключить контаминацию образцов железом из окружающей среды и оборудования, определение уровня сывороточного железа необходимо проводить в стандартизированное время суток [30].

Концентрация трансферрина и общая железосвязывающая способность сыворотки менее подвержены колебаниям по сравнению с сывороточным железом. Однако данные параметры снижаются относительно нормы только при полном истощении депо железа в организме, что не позволяет рекомендовать их использование для ранней диагностики дефицита железа [30].

Цинк-протопорфирин

Последний этап синтеза гемоглобина – внедрение молекулы железа под действием фермента феррохелатазы в молекулу протопорфирина и дальнейшее соединение с глобином. В условиях дефицита железа в красном костном мозге в молекулу протопорфирина вместо иона железа внедряется ион цинка. Повышение концентрации цинк-протопорфирина служит одним из первых индикаторов недостаточного количества железа в красном костном мозге. Уровень цинк-протопорфирина повышается в течение 1–2 нед после возникновения дефицита железа и остается повышенным в течение месяца и более после начала ферротерапии. Достоинство метода: определение протопорфирина осуществляется в капле цельной крови с помощью портативного гематофлуометра, что позволяет проводить массовые обследования [30]. Ограничением использования данного параметра является отсутствие четких критериев нормальных значений у детей младшего возраста. Кроме того, по результатам Н. Kitajima и соавт., уровень цинк-протопорфирина повышается не только при железодефицитной анемии, но и при анемиях другой этиологии: при апластической анемии, анемии при лейкозе [30].

Для установления нормального значения показателя эритроцитарного протопорфирина у детей разного возраста и уровня, при котором можно говорить о дефиците железа, проведено несколько независимых исследований. По данным Центра по контролю за заболеваниями, рекомендуемые нормальные показатели эритроцитарного протопорфирина >80 мкг/дл для детей от рождения до 2 лет и >70 мкг/дл для детей от 2 до 17 лет [30]. В то же время по результатам клинических исследований 97,5-й перцентиль популяционных значений уровня эритроцитарного протопорфирина составляет 40 мкг/дл у детей первого года жизни, 32 мкг/дл у детей от 1 года до 2 лет, 30 мкг/дл у детей 2–9 лет и 34 мкг/дл у детей 10–17 лет [30].

В связи с вышесказанным понятно стремление исследователей найти единый параметр, который сможет дать однозначный ответ относительно наличия или отсутствия дефицита железа в организме. Наиболее перспективные с этой точки зрения параметры – уровень растворимых трансферриновых рецепторов и ретикулярного гемоглобина, который не подвержен колебаниям под воздействием воспаления [4].

Растворимые трансферриновые рецепторы

Определение уровня растворимых трансферриновых рецепторов (рТР) методом твердофазного иммуноферментного анализа на сегодняшний день считается наиболее перспективным для дифференциальной диагностики между железодефицитной

анемией и анемией при хронических заболеваниях [4, 17, 26, 27]. Трансферриновые рецепторы присутствуют на поверхности мембран практически всех клеток организма, но в наибольшем количестве они обнаруживаются на эритроидных предшественниках и поэтому могут служить индикатором активности эритропоэза [17, 30]. Однако так как уровень рТР отражает изменения эритропоэза, вызванные любой причиной, этот параметр не является строго специфичным по отношению к железодефицитной анемии [31]. На сегодняшний день нет однозначного ответа, влияет ли воспаление на уровень рТР. Существуют данные, говорящие о том, что по указанному параметру можно дифференцировать железодефицитную анемию и анемию при хронических заболеваниях, в то же время имеются и прямо противоположные сведения [31]. Основная проблема в использовании уровня рТР в рутинной практике – низкая техническая доступность метода, а также вопрос стандартизации и возрастных норм. Кроме того, концентрация рТР не повышается до тех пор, пока тканевые запасы железа полностью не истощатся, что не позволяет использовать данный метод на этапах прелатентного дефицита железа [4, 14, 26, 30].

Ретикулоцитарный гемоглобин

Последний из кандидатов на роль универсального индикатора дефицита железа – ретикулоцитарный гемоглобин. Особенностью использования этого метода является то, что он отражает уровень железа в организме «в реальном времени». В нормальных условиях после выхода из красного костного мозга ретикулоцитам нужно 24 ч, чтобы стать зрелыми эритроцитами, поэтому гемоглобин ретикулоцитов (ретгемоглобин) отражает недавний синтез гемоглобина, т.е. показывает запасы в организме доступного для эритропоэза железа в последние 48 ч, при этом по результатам исследований [17, 27, 32] чувствительность метода составляет 60,7%. Повышение концентрации ретгемоглобина может быть методом мониторинга ответа на терапию [27, 32]. Достоинством метода является доказанная валидность в использовании ретгемоглобина в качестве индикатора дефицита железа у детей и наличие возрастных референсных значений [27, 32, 33], что выгодно отличает его от показателя растворимых трансферриновых рецепторов.

В то же время нельзя не упомянуть об ограничениях в использовании метода. Во-первых, определение ретгемоглобина может давать ложноотрицательный результат при комбинированном дефиците фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂ и железа, так как данный показатель рассчитывается как соотношение объема клетки и содержания гемоглобина [27]. Во-вторых, ретгемоглобин быстро изменяет свою концентрацию при начале терапии железом

(в течение 2–4 дней от начала внутривенного введения препаратов железа), что позволяет использовать его как метод мониторинга ответа на терапию, но в то же время делает его использование для диагностики железодефицитной анемии на фоне начатой эмпирической терапии железом невозможным [27]. Третье ограничение для использования метода – отсутствие технической возможности определения ретгемоглобина большинством гематологических анализаторов. На настоящий момент ретгемоглобин определяет только счетчик фирмы Bayer ADVIA 120 [32].

Заключение

Таким образом, при установлении «простого» диагноза железодефицитной анемии участковый педиатр сталкивается со значительными сложностями. С одной стороны, существует большое разнообразие методов для подтверждения диагноза. С другой стороны, эти исследования малодоступны в первичном звене здравоохранения, требуют венепункции, что понижает комплаентность родителей ребенка, а полученные результаты требуют осторожного клинического интерпретирования.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization / UNICEF/UNU Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf?ua=1 (дата обращения 23.03.2014)
- Pasricha S.R. Anemia: a comprehensive global estimate. *Blood* 2014; 123: 5: 611–612.
- Kassebaum N. J., Rashmi J., Mohsen N. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2013; 123: 615–624.
- Baker R.D., Greer F.R. The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040–1050.
- Pasricha S.R., Black J., Muthayya S. et al. Determinants of Anemia Among Young Children in Rural India. *Pediatrics* 2010; 126: 1: e140–e149.
- Chang S., Wang L., Wang Y. et al. Iron-Deficiency Anemia in Infancy and Social Emotional Development in Preschool-Aged Chinese Children. *Pediatrics* 2011; 127: 4: e927–e933.
- Foote E.M., Sullivan K.M., Laird J.R. et al. Determinants of anemia among preschool children in rural, western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 4: 757–764.
- Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии. *РМЖ* 2009; 17: 5: 387–390. (Tsvetkova O.A. Medical and social aspects of iron deficiency anemia. *Russkij meditsinskij zhurnal* 2009; 17: 5: 387–390.)
- Казюкова Т.В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста. *Педиатрия* 2011; 90: 4: 112–119. (Kazyukova T.V. Iron deficiency prophylaxis in young children. *Pediatriya* 2011; 90: 4: 112–119.)
- Silla L., Zelmanowicz A., Mito I. et al. The prevalence of anemia in Rio Grande Do Sul, Brazil: Is iron deficiency the silent burden hidden behind “normal” anemia? *Blood* 2008; 112: Abstract 5374.
- Hay G., Sandstad B., Whitelaw A. et al. Iron status in a group of Norwegian children aged 6–24 months. *Acta Paediatrica* 2004; 93: 5: 592–598.
- White K.C. Anemia Is a Poor Predictor of Iron Deficiency Among Toddlers in the United States: For Heme the Bell Tolls. *Pediatrics* 2005; 115: 2: 315–320.
- Делягин В.М. Недостаточность железа у детей и подростков. *Consilium medicum* 2008; 2. http://con-med.ru/magazines/pediatry/215670/215662/?sphrase_id=27488 (дата обращения 26.03.2014) (Delyagin V.M. Iron deficiency in children and adolescents. *Consilium medicum* 2008; 2. http://con-med.ru/magazines/pediatry/215670/215662/?sphrase_id=27488)
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. http://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/nhanes_continuous.aspx (дата обращения 23.03.2014)
- Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия: ГОСТ Р 52600.4–2008. М: Ньюдиамед 2005; 76. (Treatment protocol. Iron deficiency anemia: GOST R 52600.4–2008. Moscow: N'yudiamed 2005; 76.)
- Железодефицитная анемия у детей и подростков. Клинические рекомендации. Проект. <http://nodgo.org> (дата обращения 17.05.2015) (Iron deficiency anemia in children and adolescents. Clinical guidelines. Draft. <http://nodgo.org>)
- Goodnough L.T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116: 4754–4761.
- Bay A., Dogan M., Bulan K. et al. A study on the effects of pica and iron-deficiency anemia on oxidative stress, antioxidant capacity and trace elements. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 9: 895–903.
- Bryant B.J., Yau Y.Y., Arceo S.M. et al. Ascertainment of Iron Depletion and Deficiency in Blood Donors Through Screening Questions for Pica and Restless Legs Syndrome. *Transfusion* 2013; 53: 8: 1637–1644.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. Железодефицитная анемия. Практика педиатра 2008. <http://medi.ru/doc/j01080547.htm> (дата обращения 27.03.2014) (Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. Iron deficiency anemia. *Praktika pediatra* 2008. <http://medi.ru/doc/j01080547.htm>)
- Arlot J.B., Hermine O., Darnige L. et al. Iron-Deficiency Anemia in Castleman Disease: Implication of the Interleukin 6/Hepcidin Pathway. *Pediatrics* 2010; 126: 6: e1608–e1612.
- Lee J.-O., Lee J.H., Ahn S. et al. Prevalence and Risk Factors of Iron Deficiency Anemia in Korea: The Fifth Korean Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). *J Korean Med Sci* 2014; 29: 2: 224–229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924001/> (дата обращения 29.03.2014)
- Carter R.C., Jacobson J.L., Burden M. J. et al. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. *Pediatrics* 2010; 126: 2: e427–e434.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Чернов В.М., Тарасова И.С. <http://nodgo.org> (дата обращения 27.03.2014) (Federal clinical guidelines on iron deficiency anemia diagnostics and treatment. Chernov V.M., Tarasova I.S. <http://nodgo.org>)
- Prentice A.M., Doherty C.P., Abrams S.A. et al. Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood* 2012; 119: 1922–1928.
- Pasricha S.R., Drakesmith H., Black J. et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries.

- Blood 2013; 121: 14: 2607–2617.
27. Mast A.E., Blinder M.A., Lu Q. et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood 2002; 99: 4: 1489–1491.
 28. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/ferritin/en/> (дата обращения 29.03.2014)
 29. Thurnham D.I., McCabe L.D., Haldar S. et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92: 3: 546–555.
 30. Beard J. WHO, Centers for Disease Control and Prevention Assessing the iron status of populations. Second edition, including Literature Reviews. Annex 3 Indicators of the iron status of populations: free erythrocyte protoporphyrin and zinc protoporphyrin; serum and plasma iron, total iron binding capacity and transferrin saturation; and serum transferrin receptor. Geneva, World Health Organization 2007. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/ (дата обращения 29.03.2014)
 31. Leonard A.J., Patterson A.J., Collins C.E. et al. Is soluble transferrin receptor a useful marker in early stage iron deficiency? E-SPEN Journal 2013; 8: 5: e210–e212. [http://www.e-spen-journal.org/article/S2212-8263\(13\)00073-0/fulltext](http://www.e-spen-journal.org/article/S2212-8263(13)00073-0/fulltext)
 32. Buttarello M., Temporin V., Ceravolo R. et al. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100. AJCP 2004; 121: 4: 489–495.
 33. Piva E., Brugnara C., Chiandetti L. et al. Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 10: 1369–1380.

Поступила 11.03.15