

СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В РЕТИКУЛОЦИТАХ В ДИАГНОСТИКЕ АБСОЛЮТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Балашова Е.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: mine22@yandex.ru

Нефрогенная анемия занимает 3-4 ранговое место в этиологической структуре анемий в странах Европы и Северной Америки. Основное значение в ее патогенезе принадлежит дефициту эритропоэтина, однако нефрогенная анемия часто ассоциирована с дефицитом железа, что требует дифференциальной диагностики этих состояний. Целью исследования была оценка возможности применения содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) для диагностики абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек (ХБП). Проведено одномоментное исследование, в которое включено 2 группы детей: 40 детей с нефрогенной анемией и нормальными запасами железа и 40 детей с абсолютным дефицитом железа. Дети, принимавшие препараты железа в течение 1 месяца, предшествовавшего исследованию, и получавшие терапию препаратами эритропоэтина, не включались в исследование. Всем детям проведен ОАК с определением эквивалента гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He). Диагностическую ценность количественных показателей определяли по величине AUC (area under the curve). Обнаружена прямая корреляция Ret-He с показателями красной крови (уровнем эритроцитов и гемоглобина) и с уровнем сывороточного ферритина. Оптимальное пороговое значение Ret-He для диагностики абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек - 27,35 пг. При данном значении чувствительность Ret-He составила 79,1%, а специфичность – 83,8%. При построении ROC-кривой AUC $0,886 \pm 0,037$ (95% ДИ 0,813-0,958; $p=0,000$). Эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах может быть полезен как скрининг-метод абсолютного дефицита железа у детей с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, нефрогенная анемия, дефицит железа, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, дети.

USE OF RETICULOCYTE HEMOGLOBIN CONTENT IN THE DIAGNOSTICS OF ABSOLUTE IRON DEFICIENCY IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Balashova E.A.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: mine22@yandex.ru

Renal anemia ranks 3-4 in cause-specific structure of anemia in Europe and North America. Its main pathogenetic mechanism is erythropoietin deficiency, but renal anemia is often associated with iron deficiency, which requires differential diagnosis. Aim: to evaluate the utility of reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) for differential diagnosis between absolute iron deficiency in patients with chronic kidney disease (CKD). 40 patients of the regional uronephrological center with anemia of CKD and normal iron stores and 40 children with absolute iron deficiency were enrolled in this study. Children receiving iron supplementation or recombinant human erythropoietin therapy within 1 month preceding the study were excluded. Diagnostic value of Ret-He was determined by the value of AUC (area under the curve). There was a significant correlation between Ret-He and red blood parameters (RBC and Hb) and serum ferritin levels. Optimal cut-off value for Ret-he was determined as 27.35 pg. Sensitivity at cut-off level was 79.1% and specificity 83.8%. AUC for Ret-He was 0.886 ± 0.037 (95% CI 0.813-0.958; $p=0.000$). Reticulocyte hemoglobin equivalent may be useful as a screening method for absolute iron deficiency in children with chronic kidney disease

Keywords: anemia, chronic kidney disease, renal anemia, iron deficiency, reticulocyte hemoglobin equivalent, children.

Анемия является одним из наиболее частых патологических состояний [1]. Около трети населения в мире страдает от анемии, по оценкам ВОЗ, в 2011 году анемией страдали 42,6% детей в мире, что составляет 273 миллиона человек [2]. Наиболее частой причиной анемии является дефицит железа, однако за период с 1990 по 2010 год частота ЖДА значительно снизилась в экономически развитых регионах [2]. Такое снижение частоты

ЖДА приводит к повышению значимости анемии хронических заболеваний, гемолитических анемий и анемий, связанных с дефицитом других нутриентов. Так, в странах Западной Европы и Южной Латинской Америки у лиц женского пола анемия, связанная с хронической болезнью почек (ХБП), занимает третье ранговое место среди всех анемий. В Австралии, высокоразвитых странах Азии и Северной Америки, а также в Центральной и Восточной Европе – четвертое место [2]. В Российской Федерации данные о распространенности нефрогенной анемии ограничены, однако, по данным Жетищева Р.А. и соавт., уже при I-II стадии ХБП более половины детей имели анемию [3]. В связи с этим повышается значимость дифференциальной диагностики анемии, связанной с дефицитом железа, от других видов анемии, в первую очередь от нефрогенной анемии.

По критериям Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDIGO) нефрогенная анемия понимается как снижение гемоглобина менее 110 г/л у детей старше двух лет и менее 100 г/л у детей младше двух лет или возникновение симптомов анемии [4]. Вероятный уровень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при котором возможно формирование нефрогенной анемии – менее 60 мл/мин/1,73 м². Такие же критерии приводятся и в клинических рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности [5]. Ведущим патогенетическим фактором нефрогенной анемии является абсолютная или относительная недостаточность эритропоэтина (ЭПО). Несмотря на ведущую роль дефицита ЭПО, «классическая» нефрогенная анемия часто ассоциирована с дефицитом железа. Критериями нормального обмена железа у нефрологических больных считают уровень ферритина 200-500 мкг/л или процент насыщения трансферрина железом $\geq 20\%$ [4]. Так как анемия при ХБП типично нормоцитарная и нормохромная, одним из способов ее дифференциальной диагностики от анемии, вызванной абсолютным или функциональным дефицитом железа, является определение процента гипохромных эритроцитов [5]. С другой стороны, некоторые исследования не обнаружили различий в традиционных эритроцитарных индексах у детей с ХБП с дефицитом железа и без него [6]. Другим способом выявления дефицита железа при ХБП является определение содержания гемоглобина в ретикулоцитах – СHг или его эквивалента – Ret-He [7]. Ret-He, в отличие от индексов эритроцитов, отражает запасы железа в костном мозге, доступного для эритропоэза в последние 48 ч, то есть быстрее реагирует на абсолютный и функциональный дефицит железа [8]. Однако, согласно данным Natoun et al., применение данного параметра как единственного маркера дефицита железа в реальной практике привело к его гипердиагностике в детской популяции: при ожидаемой распространенности в 9-10% дефицит железа обнаружен у 61,1% детей [9].

В связи с этим целью нашего исследования была оценка диагностической ценности Ret-He в дифференциальной диагностике ЖДА и нефрогенной анемии.

Материалы и методы исследования

Одномоментное исследование проведено на базе областного уронефрологического центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», г. Самара.

Критерии включения: возраст от 0 до 18 лет, наличие анемии в ОАК при поступлении на стационарное лечение, согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: отсутствие установленного клинического диагноза, тяжелое общее состояние ребенка, наличие в анамнезе известного гематологического заболевания за исключением ЖДА, наличие в анамнезе онкологического заболевания (нефробластома), уровень гемоглобина в ОАК при поступлении в пределах нормы, отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании. Так как показатель уровня Ret-He высоко лабилен на фоне ферротерапии, в исследование не включались дети, принимавшие препараты железа в течение 1 месяца, предшествовавшего исследованию, а также получавшие терапию препаратами рекомбинантного человеческого ЭПО.

Анемией считалось снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л у детей от 6 месяцев до 59 месяцев, ниже 115 г/л у детей от 5 до 11 лет, ниже 120 г/л у детей от 12 до 14 лет, ниже 120 г/л у девушек 15 лет и старше, и ниже 130 г/л у юношей 15 лет и старше. Абсолютным дефицитом железа считался уровень сывороточного ферритина <30 нг/мл, нормальные запасы железа диагностировались при уровне сывороточного ферритина >100 нг/мл [4].

Всем детям проведен ОАК на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex, Япония) с определением концентрации Hb, числа эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH, RDW-CV) и содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) и биохимический анализ крови на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus (Roche, Швейцария) с определением С-реактивного белка количественным методом и методом иммуноферментного анализа сывороточного ферритина.

Анализ результатов исследования проведен с использованием ПО Microsoft Excel, Statistica 10.0 и SPSS 16.0. Полученные данные обрабатывали с применением методов статистики, использующих элементы основного вариационного и многофакторного анализа с достоверностью 95%. Проверку соответствия статистического распределения нормальному проводили с помощью критерия Пирсона χ -квадрат. Для оценки различий между двумя независимыми выборками (несвязанные группы) по признаку, измеренному в количественной шкале и имеющему отличное от нормального распределение, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между

количественными показателями рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спирмена и Кенделла.

Для количественных показателей (Ret-He) определяли пороговые значения, оптимальные для классификации изучаемого события (наличия ЖДА). За оптимальную точку разделения (cutoff point) принимали значение показателя, соответствующее максимальному значению индекса Youden (J). Диагностическую ценность количественных показателей оценивали, используя ROC-анализ, рассчитывая значения AUC (area under the curve, площадь под кривой) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценка диагностической ценности показателя проводилась в соответствии со следующими критериями: AUC 0,5-0,6 – неудовлетворительная, 0,6-0,7 – средняя, 0,7-0,8 – хорошая, 0,8-0,9 – очень хорошая, 0,9-1 – отличная.

В исследование всего включено 80 детей, из них 40 человек – с анемией на фоне абсолютного дефицита железа (сывороточный ферритин <30 нг/мл) и 40 человек – с нефрогенной анемией и отсутствием дефицита железа (сывороточный ферритин >100 нг/мл).

Половой состав групп не отличался: мальчиков в группе ЖДА было 37,5% (15 человек), тогда как в группе нефрогенной анемии – 42,5% (17 человек) ($p=0,648$). Средний возраст в группе ЖДА был в два раза меньше – 5,4 (5,4) года против 12,1 (6,0) года в группе нефрогенной анемии ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с особенностями этиологической структуры.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиологическая структура представлена в таблице 1. Наиболее часто в группе ЖДА встречались инфекционно-воспалительные заболевания (инфекции мочевой системы, острый пиелонефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит), а также пороки развития почек до хирургической коррекции. В группе нефрогенной анемии основной причиной патологии почек являются различные пороки развития, на втором месте – хронический гломерулонефрит, что полностью соответствует как структуре нефрологической патологии уронефрологического центра, так и общемировым тенденциям. На данный момент в большинстве развитых стран САКУТ (Congenital anomalies of kidney and urinary tract) синдром является основной причиной развития терминальной стадии ХБП у детей, особенно младенцев и детей раннего возраста. Основные факторы риска прогрессирования ХБП у детей с САКУТ синдромом – протеинурия, быстрый соматический рост, наступление пубертатного периода, повышенное артериальное давление, в том числе асимптоматическое, отсутствие проведения ренопротективной терапии, снижение функционального резерва почек и анемия. В связи с этим особенно важна своевременная диагностика анемического синдрома и его адекватная терапия в группе детей с пороками мочевой системы.

Таблица 1

Этиологическая структура патологии мочевой системы в группах сравнения

Признаки	Группа ЖДА, n=40, % (абс.)	Группа нефрогенной анемии, n=40, % (абс.)	p
Инфекции мочевых путей	55,0% (22)	17,5% (7)	<0,001
в том числе:			
острый пиелонефрит	35,0% (14)	0% (0)	<0,001
острый цистит	2,5% (1)	0% (0)	0,500
хронический пиелонефрит	12,5% (5)	17,5% (7)	0,755
хронический цистит	5,0% (2)	0% (0)	0,247
Пороки развития почек	37,5% (15)	32,5% (13)	0,640
в том числе:			
вторичный мегауретр	25,0% (10)	10,0% (4)	0,088
кистозная дисплазия	10,0% (4)	0% (0)	0,058
множественные аномалии почек	2,5% (1)	15,0% (6)	0,108
гидронефроз	0% (0)	7,5% (3)	0,120
Дисметаболическая нефропатия	7,5% (3)	0% (0)	0,120
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	0% (0)	22,5% (9)	0,002
Хронический гломерулонефрит	0% (0)	27,5% (11)	<0,001

Скорость клубочковой фильтрации рассчитана по модифицированной формуле Шварца. В соответствии с критериями KDIGO, наиболее часто у большинства детей с нефрогенной анемией установлена 3а (14 – 35,0%) стадия ХБП. 4-5 стадия ХБП установлена у 7 (17,5%) детей, 4 из них получали постоянный перитонеальный диализ в амбулаторных условиях. В группе ЖДА преобладала 1-2 стадия ХБП – 42,5% (17). Несмотря на то что в группе ЖДА реже встречалась 4 и 5 стадия ХБП: 7,5% (4) против 17,5% (7) в группе нефрогенной анемии, изучение произвольных таблиц сопряженности не обнаружило значимых различий между группами (χ^2 (2, n=80) = 2,0 p=0,360). Также не отличалась и средняя СКФ: в группе ЖДА она составила 68,0 (42,0) мл/мин/1,73м², в группе нефрогенной анемии – 56,9 (32,8) мл/мин/1,73м² (p=0,193).

Сравнение основных показателей ОАК детей с ЖДА и нефрогенной анемией представлено в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей ОАК у детей с ЖДА и нефрогенной анемией

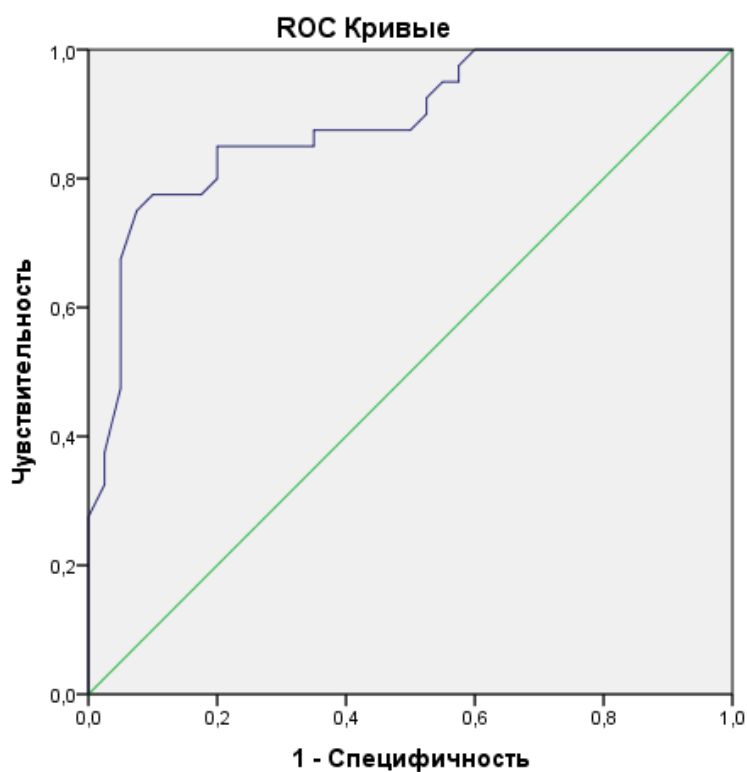
Показатели	Группа ЖДА, n=40	Группа нефрогенной анемии, n=40	p
WBC, $\times 10^9$ /л	8,87 (3,9)	7,15 (2,2)	0,017
RBC, $\times 10^{12}$ /л	4,19 (3,99; 4,37)	3,67 (3,35; 3,74)	<0,001
Hb, г/л	102 (100; 106,5)	99 (89,5; 102)	0,001
MCV, фл	77,1 (75,75; 79,15)	87,05 (84,55; 89,3)	<0,001
MCH, пг	24,45 (24,1; 25,15)	27,15 (26,55; 27,7)	<0,001
Ret-He, пг	24,05 (22,1; 25,9)	27,8 (27,5; 28,35)	<0,001

Примечание: в таблице для показателя WBC указано среднее значение (стандартное квадратичное отклонение), для других показателей – медиана (1; 3-й квартили).

Для детей группы нефрогенной анемии характерно более выраженное снижение уровня гемоглобина: анемия средней степени тяжести диагностирована у 7,5% (3) детей с ЖДА и у 22,5% (9) детей с нефрогенной анемией ($p=0,070$), кроме того, еще у одного ребенка обнаружена тяжелая анемия – Hb 65 г/л. Изучение индексов эритроцитов показало, что практически во всех случаях нефрогенной анемии без дефицита железа анемия была нормохромной (97,5%) и нормоцитарной (90,0%), в отличие от ЖДА, в большинстве случаев которой обнаружены типичные характеристики – гипохромия (90,0%) и микроцитоз (87,5%).

Для показателя Ret-He обнаружена прямая корреляция как с показателями красной крови (для RBC $r_s=0,564$ $p<0,001$ для Hb $r_s=0,299$ $p=0,007$), так и с уровнем сывороточного ферритина ($r_s=0,524$ $p<0,001$).

При построении ROC-кривой для Ret-He получено очень хорошее качество модели, AUC $0,886\pm 0,037$ (95% ДИ 0,813-0,958; $p=0,000$) (рисунок). Расчет чувствительности и специфичности проводится на основе данных таблицы сопряженности. Sensitivity = $34 / 42 = 0,791 = 79,1\%$. Specificity = $31 / 43 = 0,974 = 83,8\%$. Оптимальная точка разделения, соответствующая наиболее высокому значению Youden's индекса ($J = 67,5$) – 27,35-27,50.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

ROC-кривая Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА и нефрогенной анемии

Функциональный или абсолютный дефицит железа является частым состоянием при ХБП, которое не только имеет собственные клинические проявления, ухудшающие состояние и самочувствие пациента, снижает эффективность терапии препаратами ЭПО, но является прямым фактором прогрессирования патологического процесса в почках и независимым предиктором смертности [10]. Наиболее часто в качестве диагностического параметра дефицита железа используется уровень сывороточного ферритина, однако при ХБП его использование представляет определенные сложности. Концентрация сывороточного ферритина увеличивается на фоне хронического воспаления, таким образом, в ситуации дефицита железа на фоне ХБП его определение даст ложноотрицательный результат [11]. На концентрацию сывороточного ферритина также может влиять нутритивный статус пациента и некоторые сопутствующие заболевания, например патология печени [11]. Кроме того, исследование сывороточного ферритина требует дополнительных затрат, а также дополнительного забора крови. Ret-He не подвержен изменениям на фоне воспаления [12], не требует проведения дополнительных тестов кроме общего анализа крови, поэтому является перспективной альтернативой как минимум для скрининга пациентов с ХБП на дефицит железа. Исследования на взрослой популяции пациентов показали возможность применения СНг или Ret-He для диагностики дефицита железа у пациентов с ХБП, в том числе пациентов, получающих диализ. В исследовании Urrechaga et al. на популяции диализных пациентов показатель Ret-He, так же как и процент гипохромных эритроцитов, показал преимущество по сравнению с традиционными маркерами запасов железа в прогнозировании ответа на ферротерапию [13]. По данным Dalimunthe et al., в дифференциальной диагностике ЖДА и нефрогенной анемии Ret-He с пороговым значением 31,65 пг показал чувствительность 81,5% и специфичность 61,6%, а общая диагностическая ценность (по AUC) 0,818 ($p < 0,001$) [14]. Также эффективен Ret-He в обнаружении ЖДА у пациентов, получающих терапию препаратами рекомбинантного человеческого ЭПО: чувствительность параметра – 78,3%, специфичность – 92,0%, AUC 0,864 [15]. Исследования Ret-He в детской популяции малочисленные и ограничены преимущественно классической ЖДА. Ретроспективное исследование, в которое были включены детей 45 на диализе, показало высокую эффективность Ret-He в диагностике абсолютного дефицита железа: при пороговом значении 28,9 пг, чувствительность Ret-He 90%, а специфичность 75% [16]. Выявлена корреляция между Ret-He и процентом насыщения трансферрина железом и Hb [16]. Таким образом, полученные нами результаты диагностической ценности Ret-He в выявлении абсолютного дефицита железа сопоставимы с данными других исследований. Основной сложностью в интерпретации полученных результатов как нашего, так и других исследований является влияние выбранных параметров для определения дефицита железа.

Как было отмечено выше, сывороточный ферритин – суррогатный маркер запасов железа и, по данным Davidkova et al., отражает не столько состояние обмена железа, сколько уровень хронического воспаления [17]. В связи с этим важное значение имеет возможность применения Ret-He как маркера ответа на терапию препаратами ЭПО и железа.

Заключение. Эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах, учитывая удовлетворительную диагностическую ценность, простоту исполнения и стоимость, может использоваться в качестве скрининг-метода в диагностике абсолютного дефицита железа при ХБП у детей.

Список литературы

1. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2017. 43 p.
2. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N., Lozano R., Regan M., Weatherall D., Chou D.P., Eisels T.P., Flaxman S.R., Pullan R.L., Brooker S.J., Murray C.J.L. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2013. vol. 123. P. 615-624. DOI:10.1182/blood-2013-06-508325.
3. Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие // Медицинский совет. 2015. № 6. С. 62-66. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-6-62-66.
4. Жетишев Р.А., Мамбетова А.М. Анемический синдром у детей и подростков с хронической почечной недостаточностью // Педиатрия. 2005. №4. С. 39-41.
5. Kidney Disease. Improving global outcomes Anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012. vol. 2. P. 279–335.
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Скобин В.Б., Сигарева И.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности. М., 2015. 20 с.
7. Mudi A, Levy C. Traditional red cell indices are not suggestive of iron deficiency in children with chronic kidney disease. *S. Afr. J. Child Health*. 2018. vol. 12. no. 3. P. 121-126. DOI: 10.7196/SAJCH.2018.v12i3.1528.
8. Mikhail A., Brown C., Williams J.A., Mathrani V., Shrivastava R., Evans J., Isaac H., Bhandari S. Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2017. vol. 18. no. 1. P. 345. DOI: 10.1186/s12882-017-0688-1.

9. Buttarello M., Temporin V., Ceravolo R., Farina G., Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004. vol. 121. no. 4. P. 489-495. DOI: 10.1309/W65295DTUWK7U1HH.
10. Hatoun J., Sobota A., Meyers A. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent to Screen for Iron Deficiency May Be Problematic. *Global Pediatric Health.* 2014. vol. 1. P. 2333794X14557030. DOI: 10.1177/2333794X14557030.
11. Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. vol. 102. no. 6. P. 1585-1594. DOI: 10.3945/ajcn.114.103366.
12. Hayes W. Measurement of iron status in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology.* 2019. vol. 34. P. 605–613. DOI: 10.1007/s00467-018-3955-x.
13. Al-Ghananim R.T., Nalbant D., Schmidt R.L., Cress G.A., Zimmerman M.B., Widness J.A. Reticulocyte Hemoglobin Content During the First Month of Life in Critically Ill Very Low Birth Weight Neonates Differs From Term Infants, Children, and Adults. *J. Clin. Lab. Anal.* 2015. vol. 30. no. 4. P. 326–334. DOI: 10.1002/jcla.21859.
14. Urrechaga E., Boveda O., Aguayo F.J., de la Hera P., Munoz R.I., Gallardo I., Escanero J.F. Percentage of hypochromic erythrocytes and reticulocyte hemoglobin equivalent predictors of response to intravenous iron in hemodialysis patients. *Int. J. Lab. Hematol.* 2016. vol. 38. no. 4. P. 360–365. DOI: 10.1111/ijlh.12496.
15. Dalimunthe N.N., Lubis A.R. Usefulness of Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Management of Regular Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia. *Romanian Journal of Internal Medicine.* 2016. vol. 54. no. 1. 31–36. DOI: 10.1515/rjim-2016-0003.
16. Jamian E., Sanip Z., Ramli M., Mohd Daud K., Mohamad S., Hassan R. Reticulocyte Haemoglobin as a Biomarker for the Detection of Iron Deficiency Anaemia in Haemodialysis Patients on Recombinant Human Erythropoietin. *Journal of Biomedical and Clinical Sciences.* 2018. vol. 3. no. 2. P. 29-34.
17. Davidkova S., Prestidge T.D., Reed P.W., Kara T., Wong W., Prestidge C. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2016. vol. 31. no. 5. P. 819–826. DOI: 10.1007/s00467-015-3284-2.