

Диагностика дефицита железа при анемии хронического воспаления

© А.И. БУДКОВА¹, С.В. ЛАПИН¹, Д. ПАВЛОВИЧ², А.Н. БОГДАНОВ^{2,3,4}, С.Г. ШЕРБАК^{2,4}

¹Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ по Молекулярной Медицине, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В клинической практике для диагностики дефицита железа (ЖД) врачи рутинно используют показатели, уровень которых в крови меняется при наличии системного воспалительного процесса: ферритин, железо и насыщение трансферрина железом. Растворимый рецептор трансферрина (рТФР) — единственный маркер ЖД, на содержание которого в крови не влияет воспалительный процесс. В связи с тем, что ферритин отражает запасы железа в организме, а рТФР — его функциональную потребность, для диагностики ЖД также рекомендуется использовать индекс рТФР/логФерритин (индекс рТФР-Ф). Цель данного исследования — подтвердить диагностическую ценность определения сывороточного уровня рТФР, а также индекса рТФР/логФерритин в выявлении истинного ЖД на фоне анемий различного генеза. Мы проанализировали уровень рТФР, а также рассчитали индекс рТФР-Ф в крови у 106 больных с анемиями различного происхождения. В группе пациентов с железодефицитной анемией уровень рТФР и индекса рТФР-Ф оказался достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группами сравнения. При проведении ROC-анализа чувствительность рТФР составила 91,7%, специфичность — 86,8%, чувствительность и специфичность индекса рТФР-Ф составили 89,2 и 92,9% соответственно.

Ключевые слова: анемии различного происхождения, дефицит железа, растворимый рецептор трансферрина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Будкова А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6203-4498>

Лапин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Павлович Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4247-965X>

Богданов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>

Шербак С.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>

Автор, ответственный за переписку: Будкова Анна Игоревна — e-mail: annajbm@hotmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Будкова А.И., Лапин С.В., Павлович Д., Богданов А.Н., Шербак С.Г. Диагностика дефицита железа при анемии хронического воспаления. *Лабораторная служба*. 2022;11(1):16–21. <https://doi.org/10.17116/labs20221101116>

Diagnostics of iron deficiency in anemia of chronic inflammation

© A.I. BUDKOVA¹, S.V. LAPIN¹, D. PAVLOVICH², A.N. BOGDANOV^{2,3,4}, S.G. SHERBAK^{2,4}

¹Laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

³Military Kirova Medical Academy, St. Petersburg, Russia

⁴City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

In clinical practice, for the diagnosis of iron deficiency (ID), doctors use markers whose level changes in the presence of a systemic inflammatory process: ferritin, iron and transferrin saturation with iron. Soluble transferrin receptor (sTFR) is the only marker of ID, the content of which does not depend on the pathogenetic mechanisms of inflammation. Due to the fact that ferritin reflects iron stores in the body, and sTFR — its functional need, for the diagnosis of ID it is also recommended to use the index sTFR/log Ferritin (index sTFR-F). The purpose of this study is to assess the diagnostic value of determining the serum level of sTFR, as well as the index sTFR/log Ferritin in identifying the true ID in the background of anemias of various origins. We analyzed the sTFR level and the index sTFR-F in the blood of 106 patients with anemia. In the group of ID anemia, the level of sTFR was significantly higher compared with the control group and comparison groups. During the ROC analysis, the sensitivity of sTFR was 91.7%, the specificity was 86.8%, and the sensitivity and specificity of the index sTFR-F were 89.2% and 92.9%, respectively.

Keywords: anemias of various origins, iron deficiency, soluble transferrin receptor.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Budkova A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6203-4498>Lapin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>Pavlovich D. — <https://orcid.org/0000-0002-4247-965X>Bogdanov A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>Sherbak S.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>**Corresponding author:** Budkova A.I. — e-mail: annajbm@hotmail.com**TO CITE THIS ARTICLE:**Budkova AI, Lapin SV, Pavlovich D, Bogdanov AN, Sherbak SG. Diagnostics of iron deficiency during anemia of chronic inflammation. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2022;11(1):16–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2022110116-21>

Введение

Дефицит железа (ЖД) — патологическое состояние, вызванное нарушением всасывания, чрезмерным расходом, недостаточным поступлением железа или кровопотерей [1–4]. ЖД является самой распространенной причиной анемии и составляет, согласно данным ВОЗ, около 30–50% от всех анемий [5, 6]. Во всем мире от железодефицитной анемии (ЖДА) страдают более 2 млрд человек [7].

В клинической практике для диагностики ЖД обычно используют определение концентраций в сыворотке крови железа, ферритина и трансферрина, прежде всего с тем, чтобы рассчитать его насыщение железом. Однако при наличии у пациента системного воспалительного процесса такого, например, как инфекционное или онкологическое заболевание, возникают трудности в дифференциальной диагностике между истинным и функциональным ЖД. При системном хроническом воспалении через цитокиновый путь и активацию макрофагальной системы возникает «функциональное» снижение железа, приводящее к анемии, известной под названием хронического воспаления (АХВ) [8–11]. Истинный ЖД может отмечаться на фоне АХВ, однако в случае выраженной АХВ терапия препаратами железа ведет к осложнениям, включая вторичный гемохроматоз.

При этом диагностика ЖД на фоне системной воспалительной реакции сложна, поскольку при воспалении уровень ферритина часто увеличивается, а железа, в связи с его накоплением в клетках ретикулоэндотелиальной системы, — снижается [12]. В частности, показано отсутствие корреляции между уровнем ферритина в сыворотке и запасами железа в костном мозге у пациентов с активным ревматоидным артритом [9]. Известно, что трансферрин — «отрицательный» белок острой фазы, синтез которого снижается на фоне воспаления, что приводит ко вторичному изменению его насыщения железом.

В конце 90-х годов впервые описан чувствительный и ранний маркер ЖД-растворимый рецептор трансферрина (рТФР), содержание которого в крови увеличивается пропорционально дефициту тканевого железа [12, 13]. Рецептор трансферрина являет-

ся двухцепочным трансмембранным белком преимущественно эритроидных клеток-предшественников, инициирующим захват в комплексе с трансферрином железа внутрь клетки для синтеза гемоглобина и образования депо железа. Внеклеточная часть рецептора рТФР подвергается воздействию протеаз и попадает в кровоток. Количество рТФР в крови пропорционально количеству железа, необходимого для эффективного эритропоэза, то есть чем выше концентрация рТФР, тем более выражен ЖД. В отличие от перечисленных выше диагностических маркеров (железо, ферритин, насыщение трансферрина железом), на рТФР не оказывают влияния патогенетические механизмы воспаления [14].

Цель данного исследования — подтвердить диагностическую ценность определения сывороточного уровня рТФР и индекса рТФР/logФерритин (рТФР-Ф) в выявлении истинного ЖД на фоне анемии различного генеза.

Материал и методы

Для выделения групп больных с первичными (идиопатическими) формами анемий, мы применили критерии включения с тем, чтобы исключить из исследования пациентов с вторичными и транзиторными формами анемий (**табл. 1**). В результате были отобраны 38 больных с ЖДА (27 женщин и 11 мужчин в возрасте от 21 до 90 лет), проходивших лечение в ПСПбГМУ им.Павлова и городской больнице № 40. Контрольную группу составили 47 здоровых доноров в возрасте от 35 до 62 лет. В качестве групп сравнения были обследованы 16 больных АХВ (10 женщин, 6 мужчин в возрасте от 45 до 92 лет), 37 больных анемией смешанного генеза (АСГ: АХВ + предполагаемый ЖД — снижение железа или ферритина) в возрасте от 63 до 91 года и 15 пациентов (13 женщин и трое мужчин в возрасте от 51 до 91 года) с анемией неясного генеза (АНЗ; отсутствие воспаления, дефицита железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, нормальный уровень скорости клубочковой фильтрации).

Диагноз ЖДА был установлен при уровне ферритина менее 30 нг/мл, либо уровне сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л при значении С-реактивного белка

Таблица 1. Критерии включения/исключения пациентов с анемиями

Table 1. Criteria for inclusion/exclusion of patients with anemia

Критерии включения	Критерии исключения
Анемия от 70–115 г/л	Гемотрансфузия в течение последних 3-х месяцев
Подтвержденная персистенция анемии более 6 месяцев	Морфологически верифицированный диагноз злокачественной опухоли, гематоонкологические заболевания, острые кровотечения
Известная функция почек	ТЭЛА, острые тромбозы, инсульты
	Обширные гематомы
	Полиорганная недостаточность
	Тяжелые формы ХСН
	Декомпенсированный сахарный диабет

(СРБ) в сыворотке крови менее 5 мг/л, уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин; АХВ — при наличии анемии и воспалительного процесса, повышения СРБ более 5 мг/мл (при отсутствии ЖД, дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты). Взятие крови производили в день поступления до назначения заместительной и дезинтоксикационной терапии.

Содержание рТФР в сыворотке крови определили методом иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Уровень трансферрина и ферритина измеряли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter

Unicel DxH 800 (Beckman Coulter, США). Статистический анализ данных проводился с помощью лицензированного программного обеспечения GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software, США). При сравнении уровня рТФР между исследуемыми группами был использован непараметрический метод Манна—Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения клинической значимости теста был использован ROC-анализ с построением ROC-кривой и определением порога разделения. Корреляционная связь определялась методом Спирмена.

Таблица 2. Уровень железа, ферритина, трансферрина, MCV, рТФР и индекса рТФР-Ф в крови у пациентов с ЖДА, АХВ, АСГ, АНГ и доноров

Table 2. The level of iron, ferritin, transferrin, MCV, sTFR and index sTFR-F in the blood of patients with IDA, ACD, AMO, AUE and donors

Показатель (единицы измерения)	ЖДА	АХВ	АСГ	АНГ	Доноры	Достоверность различий, p
	[Ме (Q 0,25; Q 0,75)]					
	1	2	3	4	5	
Гемоглобин (г/л)	99 (92,0; 109,0)	103 (95,0; 110,7)	100 (97,3; 111,8)	106 (97,0; 108,7)	140 (132,5; 145,5)	$p_{1-2}=0,2695$ $p_{1-3}=0,4657$ $p_{1-4}=0,1420$ $p_{1-5}<0,0001$
Железо (мкмоль/л)	4,5 (3,48; 5,80)	10,4 (7,03; 14,10)	4,2 (3,18; 6,03)	15,3 (13,40; 18,55)	20,1 (13,4; 23,4)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,7644$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{1-5}<0,0001$
Ферритин (нг/мл)	17 (6,1; 31,1)	139 (89,7; 315,2)	79 (61,8; 75,1)	115 (34,1; 174,8)	90 (84,7; 109,3)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{1-5}<0,0001$
Трансферрин (г/л)	3,64 (3,34; 3,96)	2,10 (1,98; 3,14)	2,96 (1,98; 3,20)	2,53 (2,33; 3,17)	3,01 (2,29; 3,15)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,0022$ $p_{1-4}=0,0001$ $p_{1-5}=0,0019$
MCV (фл)	79 (72,1; 82,4)	91 (81,9; 93,6)	83 (81,2; 88,5)	88 (84,9; 93,1)	88 (84,4; 91,1)	$p_{1-2}=0,0007$ $p_{1-3}=0,0336$ $p_{1-4}=0,0002$ $p_{1-5}<0,0001$
рТФР (мкг/мл)	2,50 (1,88; 3,94)	0,9 (0,86; 0,86)	1,71 (0,75; 1,28)	1,04 (0,72; 1,12)	0,85 (0,67; 0,90)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{1-5}<0,0001$
Индекс рТФР-Ф	2,16 (1,40; 3,60)	0,43 (0,37; 0,64)	1,01 (0,39; 2,40)	0,53 (0,29; 0,73)	0,40 (0,36; 0,58)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0006$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{1-5}<0,0001$

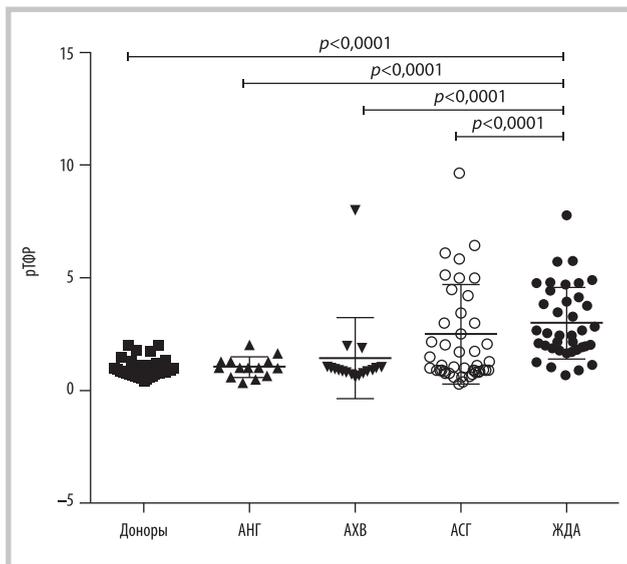


Рис. 1. Уровень рТФР у доноров, пациентов с АНГ, АХВ, АСГ и ЖДА.

АНГ — анемия неясного генеза (пациенты с нормальной СКФ, без дефицита железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, без повышения СРБ в крови); АХВ — анемия хронического воспаления; АСГ — анемия смешанного генеза (пациенты с ЖД и анемией хронического воспаления); ЖДА — железодефицитная анемия.

Fig. 1. The level of soluble transferrin receptor in donors, patients with ANG, AHV, ASH and IDA.

AUE — anemia of unknown etiology (patients with normal GFR, with no iron, B₁₂ or folic deficiency, no increasing CRP); ACD — anemia of chronic inflammation; AMO — anemia of mixed origin (patients with iron deficiency and anemia of chronic inflammation); IDA — iron deficiency anemia.

Результаты

Достоверность различий между содержанием в крови железа, ферритина, трансферрина, рТФР-Ф, а также между средним объемом эритроцита (MCV) и индексом рТФР-Ф (рТФР/логФерритин) у пациентов с хронической ЖДА, АХВ, АСГ, АНГ и у доноров (контрольная группа) представлена в табл. 2.

Более чем у 80% больных анемиями преобладала анемия легкой степени тяжести с гемоглобином больше 90 г/л. Достоверных различий концентрации гемоглобина в разных группах анемий не обнаружено. Уровень железа в сыворотке крови оказался достоверно снижен у пациентов ЖДА по сравнению с пациентами с АНГ, АХВ и донорами ($p < 0,0001$), в то время как достоверной разницы с группой АСГ не обнаружено. Уровень ферритина у группы ЖДА был существенно ниже относительно других групп ($p < 0,0001$). Также было обнаружено, что содержание трансферрина в крови достоверно выше, а MCV ниже у пациентов с ЖДА, по сравнению с пациентами АХВ, АНГ, АСГ и донорами. В группе ЖДА уровень рТФР и индекса рТФР-Ф оказался достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группами сравнения ($p < 0,0001$) (рис. 2, 3; табл. 2).

С помощью ROC-анализа мы определили пороговое значение концентрации рТФР с расчетом

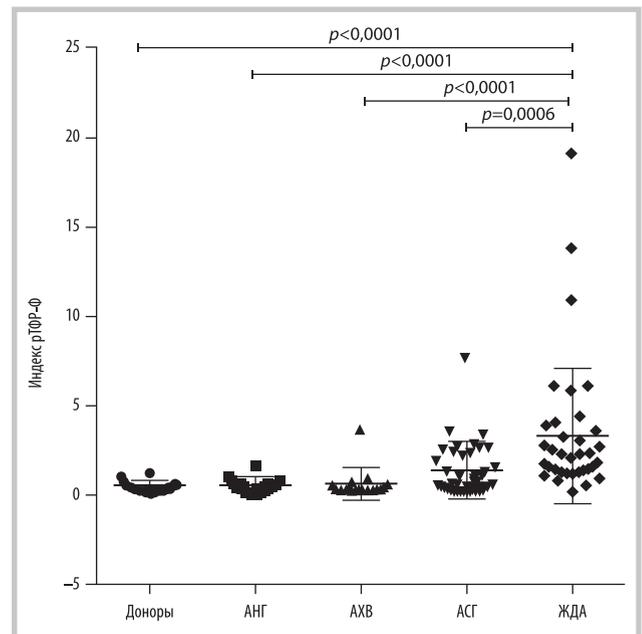


Рис. 2. Уровень индекса рТФР/лог Ферритин у доноров, пациентов с АНГ, АХВ, АСГ и ЖДА.

АНГ — анемия неясного генеза (пациенты с нормальной СКФ, без дефицита железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, без повышения СРБ); АХВ — анемия хронического воспаления; АСГ — анемия смешанного генеза (пациенты с ЖД и анемией хронического воспаления); ЖДА — железодефицитная анемия; рТФР-Ф — индекс рТФР/лог Ферритин.

Fig. 2. Index level of soluble transferrin receptor/log Ferritin in donors, patients with ANG, AHV, ASH and IDA.

AUE — anemia of unknown etiology (patients with normal GFR, with no iron, B₁₂ or folic deficiency, no increasing CRP); ACD — anemia of chronic inflammation; AMO — anemia of mixed origin (patients with iron deficiency and anemia of chronic inflammation); IDA — iron deficiency anemia; sTFR-F is the soluble transferrin receptor/log Ferritin index.

чувствительности и специфичности метода для исключения железодефицитного состояния. Так, при чувствительности 91,7% и специфичности 86,8% порогом разделения (cut off), по нашим данным, следует считать концентрацию в сыворотке крови рТФР 1,52 мкг/мл (рис. 2). Доля площади под кривой составила 0,9422. Аналогичный анализ индекса рТФР-Ф дал чувствительность и специфичность 89,2 и 92,9% соответственно, с порогом разделения — 1,09 мкг/мл, доля площади под кривой — 0,9527 (рис. 3).

Обсуждение

Диагностика ЖД у пациентов с АХВ всегда вызвала трудности у клиницистов, в связи с влиянием провоспалительных цитокинов на стандартные показатели феррокинетики. Несмотря на то, что измерение содержания в крови рТФР внесено в качестве диагностического маркера ЖД в федеральные рекомендации [5], исследование рТФР у пациентов с анемиями на практике используется весьма ограниченно. В то же время, этот тест имеет ряд неоспоримых преимуществ для диагностики ЖД. Прежде всего, рТФР — маркер ЖД, на который не влияют воспа-

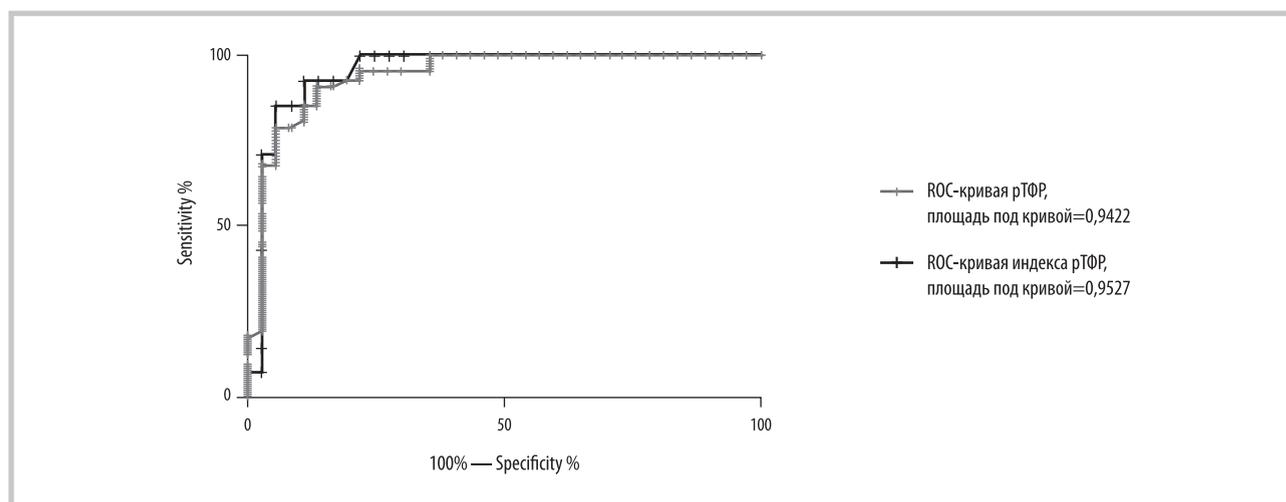


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая специфичность и чувствительность рТФР и индекса рТФР-Ф.

Fig. 3. ROC curve reflecting the specificity and sensitivity of sTfR and the index sTfR-F.

лительные реакции [15—19]. Кроме того, измерение уровня рТФР позволяет косвенно оценить скорость эритропоэза и адекватность пролиферации костного мозга для любого вида и степени анемии, а также контролировать эритропоэтический ответ на различные формы терапии [20—22].

Наше исследование показало, что уровень железа в крови был достоверно ниже у пациентов с ЖДА относительно контрольной группы, а также групп сравнения за исключением АСГ. Нами не обнаружено достоверных различий уровня железа сыворотки крови между группой ЖДА и АСГ, что указывает на множество возможных причин снижения концентрации железа в крови.

При этом было выявлено достоверное снижение ферритина у пациентов с ЖДА по сравнению с пациентами АХВ, АНГ, АСГ и донорами. Действительно, ферритин является «золотым стандартом» диагностики ЖД и, в отличие от рТФР, активно используется в клинической практике. Однако при наличии системного воспаления уровень ферритина часто повышается, что может маскировать истинный ЖД [23, 24]. Таким образом, при смешанных генезах анемии у пациентов с тяжелыми нозологиями таких как хронические болезни почек, системное воспаление, онкологические заболевания, использование маркеров, на которые влияет наличие воспалительного процесса, может привести к ошибкам в диагностике, отсрочивая необходимую терапию. Также следует учитывать, что уровень ферритина в крови повышается при употребле-

лении алкоголя, рабдомиолизе, инфаркте миокарда и снижается при патологии печени, в частности, при гепатитах [25—27]. Содержание трансферрина при ЖДА достоверно выше, а MCV — ниже, по сравнению с другими группами. Но, несмотря на достоверность различий между группами, наименьшая наблюдалась между ЖДА и группой АСГ в связи с влиянием воспаления на данные показатели, которое проявляется снижением уровня трансферрина в сыворотке крови.

В нашем исследовании у пациентов с ЖДА уровень рТФР достоверно выше в отличие от больных с АХВ, АНГ и доноров, что совпадает с данным зарубежных исследований [28], а специфичность и чувствительность рТФР и особенно для индекса рТФР-Ф оказались несколько выше, чем в [29].

Выводы

Измерение содержания рТФР в сыворотке крови является единственным доступным для рутинного использования, не зависимым от воспалительных факторов, маркером истинного ЖД при АХВ. Использование уровня рТФР и индекса рТФР-Ф позволяет улучшить диагностику ЖД на фоне хронического воспаления и дает возможность своевременно начать адекватное лечение и повысить качество жизни больного.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Леонова Е.В. *Патофизиология системы крови*. Учебное пособие. Минск. 2013;143.
Леопова YeV. *Patofiziologiya sistemy krovi*. Uchebnoye posobiye. Minsk. 2013;143.
2. Dignass A, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert J, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S, the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]; European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(3):211-222.
3. Pippard M. Iron deficiency anemia, anemia of chronic disorders and iron overload. *Blood and Bone Marrow Pathology*. 2011;11:173-195.
4. Thomas D, Hinchliffe R, Briggs C, Macdougall I, Littlewood T, Cavill I. British Committee for Standards in H. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161:639-648.
5. Румянцев А.Г., Машан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии*. 2014.
Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, Tarasova IS. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po Diagnostike i lecheniyu zhelezodefitsitnoi anemii*. 2014.
6. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):77-83.
7. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1-2):9-22.
8. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the WHO Consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria-endemic areas. *Food Nutr Bull*. 2007;28(4):621-627.
9. Viteri F. A new concept in the control of iron deficiency: community-based preventive supplementation of at-risk groups by the weekly intake of iron supplements. *Biomed Environ Sci*. 1998;11(1):46-60.
10. Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron Metabolism in the reticuloendothelial System. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2003;38(1):61-88.
11. Smith R, Davis P, Thomson A, Wadsworth L, Fackre P. Serum ferritin levels in the anemia of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1977;4:389-392.
12. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K, et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood*. 1987;70:1955-1958.
13. Huebers H, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch C. Intact transferrin receptors in plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood*. 1990;75(1): 102-107.
14. Besarab A, Hemmerich S. Iron-Deficiency Anemia. In: Provenzano R., Lerma E., Szczech L. (eds). *Management of Anemia*. 2018.
15. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med*. 1992;119:385-390.
16. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:1077-1081.
17. Petterson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol*. 1994;33:740-744.
18. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Clin Chem*. 1994;40:774-776.
19. Kuiper-Kramer E, Huisman C, van Raan J, van Eijk H. Analytical and clinical implications of soluble transferrin receptors in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996;34:645-649.
20. Christensen D. Differentiation of iron deficiency and the anemia of chronic disease. *The Journal of family practice*. 1985;20(1):35-39.
21. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem*. 1997;43(9):1641-1646.
22. Baillie F, Morrison A, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2003;25(6):353-357.
23. Guyatt G, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med*. 1990;88:205-209.
24. Fernández-Rodríguez A, Guindeo-Casasús M, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:508-513.
25. Dézier JF, Vernet M. Serum ferritin assay. Value and limitations. *Presse Med*. 1992;5:21(27):1283-1286.
26. Moroz C, Bessler H, Katz M, Zahavi I, Salman H, Djaldetti M. Elevated serum ferritin level in acute myocardial infarction. *Biomed Pharmacother*. 1997;51(3):126-130.
27. Hernando P, Caramelo C, Garcia D, Hernando L. Muscle Cramps: A Cause of Elevated Creatine Kinase Levels in Hemodialysis Patients. *Nephron*. 1990;55:231-232.
28. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011-1023.
29. Oustamanolakis P, Koutroubakis I, Messaritakis I, Niniraki M, Kouroumalis E. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(2):108-114.

Поступила 20.02.2020

Received 20.02.2020

Принята к печати 19.09.2021

Accepted 19.09.2021