

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Трушкина Т.А.<sup>1,2</sup>, Кузьмина А.А.<sup>1</sup>, Дылева Ю.А.<sup>1</sup>, Горбатовская Е.Е.<sup>1,2</sup>,  
Баздырев Е.Д.<sup>1</sup>, Романова А.О.<sup>1,2</sup>, Хрестина К.Е.<sup>2</sup>, Долматова С.Е.<sup>1,2</sup>, Груздева О.В.<sup>1,2</sup>



https://elibrary.ru/gjbywp

## ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup> ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, 650056, Кемерово, Россия

**Введение.** Гомеостаз железа представляет собой сложный процесс, контролируемый множеством механизмов, обеспечивающих баланс между поступлением, использованием и выведением железа из организма. Нарушения баланса железа, имеющие различные причины, наблюдаются как при кардиоваскулярной патологии, так и при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

**Цель** – изучить общие закономерности и особенности изменения гомеостаза железа у пациентов с кардиоваскулярной патологией и коронавирусной инфекцией.

**Материал и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 168 пациентов с кардиоваскулярной патологией, госпитализированных в ГБУЗ КККД г. Кемерово. У 84 человек была диагностирована коронавирусная инфекция (группа 1) и 84 не были инфицированы вирусом SARS-CoV-2 (группа 2). Пациенты группы 2 были подобраны как копии-пары группы 1. В сыворотке крови пациентов определялись концентрации железа, трансферрина, ферритина, гепсидина, уровень растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ, %) и индекс sTfR/log Ferr. Статистический анализ данных проводился с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica 12.0.

**Результаты.** У пациентов с кардиоваскулярной патологией наблюдалось снижение уровня сывороточного железа. У 68,3 % пациентов с кардиоваскулярной патологией и у 72,7 % пациентов с кардиоваскулярной патологией и коронавирусной инфекцией наблюдалось снижение КНТЖ менее 20 %. В группе с коронавирусной инфекцией (группа 1) было выявлено статистически значимое увеличение уровня ферритина ( $p=0,0001$ ), снижение трансферрина ( $p=0,005$ ) и индекса sTfR/log Ferr ( $p=0,005$ ). В группе 1 у пациентов с летальным исходом отмечалось значимое увеличение ферритина ( $p=0,001$ ), снижение железа ( $p=0,003$ ) и КНТЖ ( $p=0,0016$ ). При прогрессировании степени тяжести коронавирусной инфекции было обнаружено статистически значимое снижение железа ( $p=0,041$ ) и увеличение ферритина ( $p=0,012$ ). Концентрация гепсидина увеличивалась при среднетяжелой степени коронавирусной инфекции ( $p=0,045$ ). Были выявлены гендерные различия в концентрациях железа, ферритина и трансферрина у пациентов с коронавирусной инфекцией.

**Заключение.** У 64,3 % пациентов с сердечно-сосудистой патологией наблюдался дефицит железа по критерию КНТЖ (TSAT)  $\leq 20$  %. Исходя из полученных значений sTfR и индекса sTfR/log Ferr, выявленный дефицит железа носил преимущественно функциональный характер в обеих группах. В группе пациентов с коронавирусной инфекцией отмечалось значительное увеличение концентрации ферритина и менее выраженное снижение трансферрина, что объясняется каскадом воспалительных реакций, запускаемых при инфицировании SARS-CoV-2. Уровень ферритина достоверно возрастал, а концентрация железа в сыворотке крови снижалась при прогрессировании коронавирусной инфекции и у пациентов с летальным исходом.

**Ключевые слова:** COVID-19; железо; ферритин; трансферрин; растворимые рецепторы трансферрина; гиперферритинемия

**Для цитирования:** Трушкина Т.А., Кузьмина А.А., Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Баздырев Е.Д., Романова А.О., Хрестина К.Е., Долматова С.Е., Груздева О.В. Показатели обмена железа у пациентов с кардиоваскулярной патологией на фоне коронавирусной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71 (1): 29-37.

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-29-37

EDN: GJBYWP

**Для корреспонденции:** Трушкина Татьяна Александровна, науч. сотр. лаборатории исследования гомеостаза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: trushkina.t.@internet.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.10.2025

Принята к печати 03.12.2025

Опубликовано 25.12.2025

Trushkina T.A.<sup>1,2</sup>, Kuzmina A.A.<sup>1</sup>, Dyleva Yu.A.<sup>1</sup>, Gorbatovskaya E.E.<sup>1,2</sup>, Bazdyrev E.D.<sup>1</sup>, Romanova A.O.<sup>1,2</sup>,  
Khrestina K.E.<sup>2</sup>, Dolmatova S.E.<sup>1,2</sup>, Gruzdeva O.V.<sup>1,2</sup>

## INDICATORS OF IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY ON THE BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 650002, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 650066, Kemerovo, Russia

**Introduction.** Iron homeostasis is a complex process controlled by multiple mechanisms that ensure a balance between the intake, consumption and excretion of iron from the body. Iron imbalance, which has various causes, is observed both in cardiovascular pathology and in infection with the SARS-CoV-2 virus.

**The aim.** To study the general patterns and features of changes in iron homeostasis in patients with cardiovascular pathology and coronavirus infection.

**Material and methods.** A retrospective single-center study included 168 patients with cardiovascular pathology who were hospitalized

in the SBHI "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash". Of these, 84 patients had a verified diagnosis of COVID-19 (group 1) and 84 were not infected with the Sars-Cov-2 virus (group 2). The patients of group 2 were selected as copies of the pairs of group 1 patients. Concentrations of iron, transferrin, ferritin, hepcidin, the level of soluble transferrin receptors (sTfR), the iron saturation coefficient of transferrin (TSAT, %) and the sTfR/log Ferr index were determined in the patients' blood serum. Statistical data analysis was performed using the licensed Statistica 12.0 software package.

**Results.** A decrease in serum iron levels was observed in patients with cardiovascular pathology. In 68.3% of patients with cardiovascular pathology and 72.7 % of patients with cardiovascular pathology and coronavirus infection, a decrease in TSAT was observed. In the group with coronavirus infection (group 1), there was a statistically significant increase in ferritin levels ( $p = 0.0001$ ), a decrease in transferrin ( $p = 0.005$ ) and the sTfR/log Ferr index ( $p = 0.005$ ). In-group 1, patients with fatal outcome showed a significant increase in ferritin ( $p = 0.001$ ), a decrease in iron ( $p = 0.003$ ) and TSAT ( $p = 0.0016$ ). With the progression of the severity of coronavirus infection, a statistically significant decrease in iron ( $p = 0.041$ ) and an increase in ferritin ( $p = 0.012$ ) were found. The concentration of hepcidin increased with moderate severity of coronavirus infection ( $p = 0.045$ ). Gender differences in iron, ferritin, and transferrin concentrations were identified in patients with coronavirus infection.

**Conclusion.** 64.3 % of patients with cardiovascular pathology had iron deficiency according to the criterion  $TSAT \leq 20$  %. Based on the obtained values of sTfR and the sTfR/Log Ferr index, the revealed iron deficiency was of a functional nature. In the group of patients with coronavirus infection, there was a significant increase in ferritin concentration and a less pronounced decrease in transferrin, which is explained by a cascade of inflammatory reactions triggered by SARS-Cov-2 infection. The level of ferritin increased significantly, and the concentration of iron in the blood serum decreased with the progression of coronavirus infection and in fatal patients.

**Key words:** COVID-19; iron; ferritin; transferrin; soluble transferrin receptors; hyperferritinemia

**For citation:** Trushkina T.A., Kuzmina A.A., Dyleva Yu.A., Gorbatskovskaya E.E., Bazdyrev E.D., Romanova A.O., Khrestina K.E., Dolmatova S.E., Gruzdeva O.V. Indicators of iron metabolism in patients with cardiovascular pathology on the background of coronavirus infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2026; 71 (1): 29-37 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-29-37>

EDN: GJBYWP

**For correspondence:** Tatyana A. Trushkina, researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases"; e-mail: [trushkina.t@internet.ru](mailto:trushkina.t@internet.ru)

#### Information about authors:

Trushkina T.A.,	<a href="https://orcid.org/0009-0001-4145-088X">https://orcid.org/0009-0001-4145-088X</a> ;
Kuzmina A.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7992-645X">https://orcid.org/0000-0002-7992-645X</a> ;
Dyleva Yu.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6890-3287">https://orcid.org/0000-0002-6890-3287</a> ;
Gorbatskovskaya E.E.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-0500-2449">https://orcid.org/0000-0002-0500-2449</a> ;
Bazdyrev E.D.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-3023-6239">https://orcid.org/0000-0002-3023-6239</a> ;
Romanova A.O.,	<a href="https://orcid.org/0009-0001-3599-7846">https://orcid.org/0009-0001-3599-7846</a> ;
Khrestina K.E.,	<a href="https://orcid.org/0009-0000-5348-6102">https://orcid.org/0009-0000-5348-6102</a> ;
Dolmatova S.E.,	<a href="https://orcid.org/0009-0008-2997-4497">https://orcid.org/0009-0008-2997-4497</a> ;
Gruzdeva O.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7780-829X">https://orcid.org/0000-0002-7780-829X</a> .

**Acknowledgment.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflict of interest.

Received 06.10.2025

Accepted 03.12.2025

Published 25.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая система не является основным потребителем железа в организме человека, но ее функционирование, в частности сократительная способность сердца, тесно связана с функцией митохондрий, которая зависит от достаточного уровня железа [1]. Железо – важнейший элемент, участвующий в процессах транспорта кислорода и энергетического обмена. Благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам железо одновременно критически необходимо организму и потенциально токсично. Гомеостаз железа является сложным, многокомпонентным, строго регулируемым процессом, любые изменения в котором, будь то дефицит элемента или перегрузка, приводят к негативным последствиям для организма.

При воспалительном процессе феррокинетика нарушается, что обычно приводит к снижению уровня железа в сыворотке крови [2]. Воспаление, как правило, сопровождается кардиоваскулярной патологией и вносит существенный вклад в ее развитие. По данным различных авторов, дефицит железа, зачастую без анемии, развивается у 30–83 % пациентов с сердечной не-

достаточностью [3]. Дефицит железа снижает качество жизни пациента, толерантность к физической нагрузке, увеличивает частоту госпитализаций [4]. При достаточно хорошей изученности вопроса диагностики анемии хронических заболеваний, основная проблема заключается в том, что до настоящего времени не выработано единых и четких критериев диагностики железодефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [5].

Пандемия COVID-19 показала, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) представляют собой группу высокого риска тяжелого течения ковидной инфекции, возникновения постковидного синдрома, развития серьезных осложнений и летальных исходов [6]. Исследователи, изучавшие системный гомеостаз у пациентов с коронавирусной инфекцией, пришли к выводу, что патогенез COVID-19, вероятно, включает в себя нарушение метаболизма железа [7]. Изменения гомеостаза железа, происходящие при инфицировании вирусом SARS-Cov-2 пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией на данный момент изучены не в полном объеме. Так же открытым

остаётся вопрос взаимного влияния уже существующих изменений метаболизма железа у пациентов с кардиоваскулярной патологией и изменений, возникающих при коронавирусной инфекции.

**ЦЕЛЬ** – изучить общие закономерности и особенности изменения гомеостаза железа (показателей, связанных с обменом железа) у пациентов с кардиоваскулярной патологией и ковид-ассоциированной пневмонией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 168 пациентов с кардиоваскулярной патологией, госпитализированных в ГБУЗ КККД имени академика Л.С. Барбараша г. Кемерово. Из них, 84 пациента, имевшие верифицированный диагноз COVID-19, были госпитализированы в отделение для лечения пациентов с ССЗ и COVID-19 на базе ГБУЗ КККД в период с 11.02.2021 по 15.05.2021 года (группа 1). Диагноз новая коронавирусная инфекция в группе 1 устанавливали на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 10 (08.02.2021) и подтверждали с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени, выявляющей наличие вирусной РНК в соскобе со слизистой оболочки верхних дыхательных путей в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки.

Группу 2 составили 84 пациента с ССЗ, проходившие лечение в стационарных отделениях ГБУЗ КККД в период с 01.08.2024 по 01.01.2025 года. Отсутствие инфекции COVID-19 у пациентов в группе 2 подтверждалось проведением экспресс-теста на COVID-19.

Пациенты, вошедшие в группу 2, были подобраны как копии-пары пациентов группы 1 и имели схожие диагнозы, функциональные и антропометрические показатели (табл. 1).

Критериями не включения в исследование являлись: онкологические, аутоиммунные заболевания, острый гепатит, ВИЧ-инфекция, беременность, лечение пациентов препаратами железа или проведение им гемотрансфузии в течение трех месяцев, предшествующих госпитализации.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», протокол № 12 от 10 июня 2020 г. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для всех пациентов проводился сбор данных анамнеза, результатов объективного и инструментального осмотра, лабораторные исследования.

Медиана возраста в группах 1 и 2 составила 69 (62; 74) лет. Мужчины и женщины были представлены в группах в одинаковом соотношении: 35 мужчин (41,7 %) и 49 женщин (58,3 %). Только 4,7 % пациентов в группе 1 и 3,5 % в группе 2 имели нормальную массу тела. Все пациенты, включённые в исследование, страдали гипертонической болезнью (100 %). ИБС в группе 1 была выявлена у 71%, в группе 2 – у 80 %. В анамнезе пациентов исследуемых групп: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, острое нарушение

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией и пациентов, не имеющих соответствующего диагноза, *n* (%)

Показатель	Группа 1, <i>n</i> = 84	Группа 2, <i>n</i> = 84
Индекс массы тела		
Норма: до 25 кг/м <sup>2</sup>	4(4,7)	3(3,5)
Избыточная масса тела: 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>	28(33,3)	32(38,1)
Ожирение 1-й степени: 30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>	21(25)	14(16,7)
Ожирение 2-й степени: 35,0- 39,9 кг/м <sup>2</sup>	27(32,3)	29(34,5)
Ожирение 3-й степени: 40 и более кг/м <sup>2</sup>	4(4,7)	6(7,1)
Гипертоническая болезнь	84(100)	84(100)
ГБ 2-й степени	1(1,2)	2(2,3)
ГБ 3-й степени	83(98,8)	82(97,7)
Ишемическая болезнь сердца	60(71)	68(80)
Стенокардия	24(28,6)	34(40,2)
Хроническая сердечная недостаточность	44(52)	43(51)
ХСН1	8(9,5)	15(14,5)
ХСН2а	21(25)	16(19)
ХСН2б	15(14,5)	13(15,4)
Инфаркт миокарда	28(33,3)	28(33,3)
ПИКС	13(15,5)	21(25)
Приобретенные пороки сердца	22(26)	12(14,2)
ОНМК, ишемический тип	24(28,6)	24(28,6)
ТЭЛА	7(8,3)	0
Характеристика ритма сердца:		
Фибрилляция предсердий	30(35,7)	27(33,1)
Желудочковая экстрасистолия	5(5,8)	3(3,5)
Протезирование клапанов	2(2,3)	0
ЧКВ	15(17,8)	17(20,2)
ХОБЛ	1(1,2)	0
Бронхиальная астма	1(1,2)	0
Сахарный диабет 2 типа	30(35,7)	33(39,3)
Сахарный диабет 1 типа	3(3,5)	2(2,3)
Хронический пиелонефрит	16(19)	7(8,3)
Хроническая болезнь почек	14(16,7)	7(8,3)
Хронический гастрит	24(28,5)	31(36,9)
Хронический холецистит	29(34,5)	25(29,7)
Язва желудка (вне обострения)	0	3(3,5)
Анемия	31, (37,8)	27(32,1)

ние мозгового кровообращения (ишемический тип) регистрировались с одинаковой частотой. У пациентов 1-й группы в два раза чаще выявлялась хроническая болезнь почек в сравнении с пациентами группы 2. Группы были сопоставимы по наличию сахарного диабета 1 и 2 типа. Анемия (Hb < 120г/л у мужчин, и Hb < 110 г/л у женщин) встречалась с одинаковой частотой. Пациенты в обеих группах получали базисную патогенетическую и симптоматическую терапию при ССЗ. В группе 1 к терапии ССЗ добавлялись препараты, рекомендуемые при лечении коронавирусной пневмонии.

На основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 10 от 08.02.2021, пациенты группы 1 были разделены по тяжести течения коронавирусной инфекции на группы: легкая степень (*n* = 44), среднетяжелая степень (*n* = 15), тяжелая степень (*n* = 25).

В зависимости от исхода госпитализации пациенты группы 1 были разделены на две группы: группа пациентов, завершивших госпитализацию выпиской из стацио-



нара ( $n = 45$ ), и группа пациентов с летальным исходом ( $n = 39$ ). Основной причиной смерти в данной группе являлась острая сердечно-легочная недостаточность.

В группе пациентов, лечение которых завершилось выздоровлением, 37 пациентов (82,2 %) имели легкую степень коронавирусной инфекции, 6 пациентов – среднетяжелую (13,3 %) и 2 пациента (4,5 %) имели тяжелую степень течения COVID-19. В группе пациентов с летальным исходом тяжелая степень коронавирусной инфекции наблюдалась у 23 пациентов (58,9 %), среднетяжелая – у 9 человек (23,1 %), легкая – у 7 человек (18 %).

В группе пациентов с летальным исходом женщин ( $n = 26$ , 66,6 %) было в два раза больше, чем мужчин ( $n = 13$ , 33,4 %), пациенты, лечение которых закончилось выздоровлением, были сопоставимы по полу – 25 женщин (55,5 %) и 20 мужчин (44,5 %).

Венозную кровь для лабораторных исследований забирали в пробирку с активатором свертывания, утром, натощак, в первые 48 часов госпитализации. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов с помощью центрифугирования 10 мин при 3000 об. и замораживали при  $-40^{\circ}\text{C}$ . У всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрации железа, трансферрина, ферритина, гепсидина, уровень растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), КНТЖ и индекс sTfR/log Ferr.

Концентрацию железа и ферритина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе SAPPHIRE 500 (Hirose Electronic System Co., Ltd, Япония). Концентрацию трансферрина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария). Концентрацию гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе вертикального сканирования Lisa Scan EM (Erba Lachema, Чехия) с использованием тест-систем Hepcidin ELISA (Cloud-Clone Corp., KHP) и Human sTfR ELISA (BioVendor R&D, Чехия) согласно протоколу производителей.

Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ, Transferrin Saturation, TSAT) рассчитывали по формуле:

$\text{КНТЖ (\%)} = \frac{\text{сывороточное железо (мкг/л)}}{\text{трансферрин (мг/дл)} \times 1,41} \times 100 [8]$ .

При переводе значений концентраций железа из мкмоль/л в мкг/л учитывалось, что молярная масса железа составляет 55,845 г/Моль.

Индекс sTfR/logFerr рассчитывался как отношение концентрации растворимых рецепторов трансферрина (мг/л) к Log концентрации сывороточного ферритина (мкг/л) [9].

Статистический анализ данных проводился с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика: качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот  $n$  (%); количественные данные – в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей Me [Q25; Q75]. Сравнение групп: для двух независимых выборок – непараметрический критерий

Манна–Уитни; для трёх и более групп – критерий Краскела–Уоллиса; при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони ( $p < 0,017$  считался критическим уровнем значимости при сравнении трёх групп). Критический уровень статистической значимости во всех анализах принимали равным  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной оценке концентраций сывороточного железа, гепсидина, sTfR и значений КНТЖ в группах пациентов с COVID-19 (группа 1) и не имеющих диагноза COVID-19 (группа 2) статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Было обнаружено статистически значимое увеличение концентрации ферритина в группе 1 в 8,4 раз по сравнению с группой 2 ( $p = 0,001$ ). Также было выявлено статистически значимое снижение концентрации трансферрина ( $p = 0,005$ ) и индекса sTfR/ logFerr ( $p = 0,005$ ) в группе 1 (см. табл. 2).

В связи с тем, что референсные диапазоны показателей обмена железа имеют существенные различия по гендерному признаку, было проведено сравнение этих показателей у пациентов мужского и женского пола.

Было выявлено, что концентрация железа у мужчин в группе 1 была статистически значимо ниже, чем в группе 2 ( $p = 0,048$ ). Уровни ферритина в группе 1 были достоверно выше как у мужчин ( $p = 0,006$ ), так и у

Таблица 2

Показатели обмена железа у пациентов с ССЗ в зависимости от наличия SARS-CoV-2, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1, $n = 84$	Группа 2, $n = 84$	$p$
Железо, мкмоль/л	7,1 [5,1; 9,3]	7,3 [4,9; 12,9]	0,225
Гепсидин, нг/мл	15,0 [12,5; 17,5]	16,1 [15,2; 17,4]	0,111
Ферритин, мкг/л	416,1 [207,2; 830,7]	49,5 [25,5; 105,1]	0,0001
Трансферрин, г/л	1,8 [1,32; 2,23]	2,3 [2,1; 2,59]	0,005
КНТЖ, %	15,2 [11,6; 20,0]	14,5 [8,0; 23,1]	0,649
sTfR, мг/л	1,94 [1,74; 3,8]	2,0 [1,7; 3,0]	0,831
sTfR/ log Ferr	0,83 [0,65; 1,3]	1,33 [0,94; 2,1]	0,005

Таблица 3

Показатели обмена железа у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией и ССЗ и пациентов с ССЗ, не имеющих соответствующего диагноза в зависимости от пола, Me [Q25; Q75]

Показатель	Мужчины, группа 1, $n = 35$	Мужчины, группа 2, $n = 35$	Женщины, группа 1, $n = 49$	Женщины, группа 2, $n = 49$	Попарное сравнение
	1	2	3	4	
Железо, мкмоль/л	6,5 [6,0; 9,1]	10,9 [6,2; 13,3]	6,9 [5,1; 8,9]	6,76 [4,1; 12,0]	$p_{(1-2)} = 0,048$ $p_{(3-4)} = 0,103$
Гепсидин, нг/мл	17,5 [14,6; 20,9]	15,6 [14,6; 18,7]	14,1 [12,4; 18,9]	16,2 [15,6; 17,4]	$p_{(1-2)} = 0,579$ $p_{(3-4)} = 0,124$
Ферритин, мкг/л	462,9 [285,8; 838,4]	124,9 [55,1; 194,7]	358,8 [194,4; 832,4]	42,9 [24,7; 85]	$p_{(1-2)} = 0,006$ $p_{(3-4)} = 0,001$
Трансферрин, г/л	1,8 [1,59; 2,11]	2,1 [1,13; 3,31]	1,8 [1,15; 2,7]	2,4 [2,11; 2,59]	$p_{(1-2)} = 0,115$ $p_{(3-4)} = 0,032$
КНТЖ, %	17,3 [14,0; 26,7]	19,5 [12,0; 24,0]	14,2 [11,1; 18,9]	10,0 [6,0; 20,0]	$p_{(1-2)} = 0,565$ $p_{(3-4)} = 0,413$
sTfR, мг/л	2,37 [1,74; 3,95]	1,91 [1,3; 5,7]	1,98 [1,3; 3,8]	2,01 [1,8; 3,2]	$p_{(1-2)} = 0,166$ $p_{(3-4)} = 0,181$
sTfR/ log Ferr	1,05 [0,65; 2,0]	1,01 [0,5; 1,5]	0,71 [0,53; 0,93]	1,30 [1,07; 2,8]	$p_{(1-2)} = 0,757$ $p_{(3-4)} = 0,0005$

женщин ( $p = 0,001$ ). Концентрация трансферрина была статистически значимо ниже у женщин в группе 1 ( $p = 0,032$ ). Значимых различий в концентрациях гепсидина, sTfR и КНТЖ между исследуемыми группами не было. Индекс sTfR/ log Ferr был значимо ниже у женщин с коронавирусной инфекцией ( $p = 0,0005$ ) (см. табл. 3).

Пациенты, имеющие верифицированный диагноз COVID-19, были разделены на две группы в зависимости от клинического исхода: группа пациентов, лечение которых закончилось выздоровлением (выздоровевшие) и группа пациентов с летальным исходом (умершие).

Было выявлено, что концентрация железа в группе 1 у умерших пациентов была меньше, чем у выживших в 1,5 раза ( $p = 0,033$ ). Отмечалось значимое увеличение концентрации ферритина у пациентов с летальным исходом в 3,8 раз ( $p = 0,001$ ) и снижение КНТЖ ( $p = 0,016$ ) (табл. 4).

Значимых различий в концентрациях гепсидина, трансферрина, sTfR, индексе sTfR/ log Ferr между выздоровевшими и умершими пациентами не выявлено (см. табл. 4).

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой разницы в концентрациях трансферрина, sTfR, значении КНТЖ и индексе sTfR/ log Ferr в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции (табл. 5).

Были выявлены значимые различия в концентрации железа между пациентами с легкой и тяжелой ( $p = 0,022$ ), а также между пациентами со среднетяжелой и тяжелой степенью ( $p = 0,003$ ). Разница в концентрациях ферритина была статистически значима между пациентами с легкой и среднетяжелой степенью ( $p = 0,002$ ), а также между пациентами со легкой и тяжелой степенью ( $p = 0,001$ ). Уровень гепсидина был значимо увеличен у пациентов со среднетяжелой степенью по сравнению с легкой ( $p = 0,015$ ) и тяжелой ( $p = 0,016$ ) степенью коронавирусной инфекции (см. табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что уровень железа в сыворотке крови пациентов, имеющих ССЗ, был снижен независимо от наличия коронавирусной инфекции ( $p = 0,225$ ) (см. табл. 2). Отмечалось, что уровень железа у умерших пациентов в группе пациентов с ССЗ и COVID-19 (группа 1) был значимо ниже по сравнению с выжившими пациентами ( $p = 0,003$ ) (см. табл. 4). Уровень железа у пациентов с тяжелой формой COVID-19 был снижен, по сравнению с пациентами, имевшими легкую и среднетяжелую форму (см. табл. 5). Наши данные согласуются с результатами К. Zhao и соавт. [10], которые в 2020 году исследовали обмен железа у 50 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (провинция Хубэй, Китай). Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил 55 лет, среди которых 60 % мужчин. Было выявлено, что уровень сывороточного железа у пациентов с коронавирусной инфекцией был снижен. У пациентов с тяжелой формой

COVID-19 уровень железа был значимо ниже, чем у пациентов с легкой формой (4,9 [4,0–8,1] против 6,6 [5,4–10,9] мкмоль/л). Статистически значимой разницы в уровне железа до начала лечения у выживших и умерших пациентов не наблюдалось, однако, после начала лечения у выживших и умерших пациентов выявлена значительная разница в уровне железа (19,1 [13,2–25,6] против 5,5 [3,5–11,1] мкмоль/л) ( $p = 0,002$ ) [10].

Т. Hippchen и соавторы [11], проведя ретроспективный анализ показателей метаболизма железа у пациентов с COVID-19 (Гейдельберг, Германия) выявили статистически значимое различие в концентрации железа у амбулаторных и стационарных пациентов ( $p < 0,001$ ). Уровни железа демонстрировали отрицательную корреляцию с ИЛ-6, прокальцитонином и С-реактивным белком. Авторы предполагают, что снижение доступности железа связано с прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 и, вероятно, играет важную роль в патофизиологии, приводящей к повреждению легких. Эти вы-

Таблица 4

Показатели обмена железа у пациентов с диагнозом COVID-19 в зависимости от клинического исхода, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Пациенты с ССЗ и COVID-19, выздоровление, $n = 45$	Пациенты с ССЗ и COVID-19, летальный исход, $n = 39$	$p$
Железо, мкмоль/л	8,1 [7,2; 9,3]	5,2 [3,1; 7,2]	0,003
Гепсидин, нг/мл	15,1 [13,5; 17,4]	15,9 [12,5; 20,1]	0,755
Ферритин, мкг/л	213,3 [164,5; 412,6]	817,3 [434,6; 856,7]	0,001
Трансферрин, г/л	1,8 [1,52; 2,2]	1,73 [1,17; 2,35]	0,611
КНТЖ, %	17,4 [16,0; 26,4]	12,1 [9,1; 16,5]	0,016
sTfR, мг/л	1,98 [1,87; 3,8]	1,85 [1,3; 3,44]	0,058
sTfR/ log Ferr	0,85 [0,68; 1,82]	0,68 [0,52; 1,19]	0,347

Таблица 5

Показатели обмена железа пациентов с диагнозом COVID-19 в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Легкая степень, $n = 44$	Среднетяжелая степень, $n = 15$	Тяжелая степень, $n = 25$	Межгрупповое сравнение	Попарное сравнение
	1	2	3		
Железо, мкмоль/л	6,9 [6,07; 8,98]	7,8 [7,07; 10,0]	5,1 [3,4; 6,01]	$p = 0,041$	$P_{(1-2)} = 0,572$ $P_{(1-3)} = 0,022$ $P_{(2-3)} = 0,003$
Гепсидин, нг/мл	15,2 [14,1; 17,2]	24,2 [12,9; 35,2]	16,4 [12,5; 18,7]	$p = 0,045$	$P_{(1-2)} = 0,015$ $P_{(1-3)} = 0,212$ $P_{(2-3)} = 0,016$
Ферритин, мкг/л	232,0 [154,5; 410,0]	676,5 [291,1; 850,2]	722,1 [541,2; 944,1]	$p = 0,012$	$P_{(1-2)} = 0,002$ $P_{(1-3)} = 0,001$ $P_{(2-3)} = 0,35$
Трансферрин, г/л	1,9 [1,2; 2,1]	1,6 [1,2; 1,8]	2,0 [1,3; 3,0]	$p = 0,77$	$P_{(1-2)} = 0,498$ $P_{(1-3)} = 0,783$ $P_{(2-3)} = 0,833$
КНТЖ, %	17,8 [15,2; 23,0]	19,0 [13,5; 25,8]	12,5 [5,8; 15,0]	$p = 0,056$	$P_{(1-2)} = 0,945$ $P_{(1-3)} = 0,035$ $P_{(2-3)} = 0,014$
sTfR, мг/л	1,92 [1,3; 4,2]	2,31 [1,5; 5,0]	1,82 [1,4; 4,9]	$p = 0,16$	$P_{(1-2)} = 0,203$ $P_{(1-3)} = 0,368$ $P_{(2-3)} = 0,183$
sTfR/ log Ferr	0,84 [0,65; 1,3]	0,72 [0,53; 1,9]	0,68 [0,52; 1,7]	$p = 0,43$	$P_{(1-2)} = 0,426$ $P_{(1-3)} = 0,122$ $P_{(2-3)} = 0,266$

воды согласуются с наблюдениями E.P. Brigham и соавторов [12]. В 2015 году ученые исследовали гомеостаз железа у 2906 женщин и выдвинули предположение, что более высокий уровень потребности в железе и более низкий общий уровень железа в организме связаны с нарушением функции легких у женщин.

Снижение концентрации железа в сыворотке крови сопутствует вирусным и бактериальным инфекциям. Известно, что железо является жизненно необходимым элементом для большинства патогенов. В результате эволюционно выработанных механизмов при инфекционном заболевании в организме снижается содержание доступного железа. Функцию регулятора обмена железа выполняет пептидный гормон гепсидин, блокирующий всасывание железа в тонком кишечнике и поступление железа из макрофагов посредством изменения структуры ферропортина, единственного известного белка-экспортера клеточного железа. Синтез гепсидина увеличивается под воздействием провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6 [1].

В нашем исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы в концентрации гепсидина (human hepsidin) в сыворотке крови пациентов с ССЗ в зависимости от наличия COVID-19 (см. табл. 2). Исход лечения больных с коронавирусной инфекцией также не приводил к статистически значимым различиям в концентрации аналита. При сравнении концентрации гепсидина в группах, в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции, было выявлено, что его концентрация значимо увеличивалась при средней степени тяжести, но понижалась при тяжелой степени и была близка к концентрации при легкой степени. Необходимо отметить небольшой объем выборки в группе со среднетяжелой степенью ( $n=15$ ), что могло оказать влияние на результаты исследования.

Полученные нами данные согласуются с исследованием S. Yağcı и соавторов [13]. Авторы сообщают, что существенной разницы в уровне гепсидина у умерших и выживших пациентов с COVID-19 выявлено не было ( $p = 0,111$ ). Было отмечено значимое снижение концентрации гепсидина в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19. Вероятно, причина снижения концентрации гепсидина при тяжелой степени COVID-19 объясняется тем, что гипоксическое состояние подавляет выработку гепсидина [14]. В статье S. Ehsani [15] было выдвинуто предположение, что цитоплазматический хвост шиповидного белка SARS-CoV-2 может частично имитировать структуру гепсидина и взаимодействовать с ферропортином, снижая содержание железа в сыворотке крови и повышая его в тканях, при этом увеличивая уровень ферритина в крови и тканях. Проявляя эффекты действия гепсидина, SARS-CoV-2 может подавлять его синтез в печени [16]. Эта гипотеза требует дальнейшего уточнения и изучения.

В проведенном нами исследовании уровень ферритина был значимо выше у пациентов в группе 1. Уровень ферритина повышался при увеличении степени тяжести течения коронавирусной инфекции и был в 3,8 раз выше в группе умерших пациентов, по сравнению с выжившими (см. табл. 4, 5).

Во время эпидемии COVID-19 было проведено большое количество исследований, посвященных изучению уровня сывороточного ферритина при коронавирусной

инфекции. Так, в выполненном L. Cheng и соавт. [17] метанаализ была включена информация о 10 614 пациентах с подтвержденным диагнозом COVID-19. Уровень ферритина был значительно повышен у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции по сравнению с уровнем ферритина у пациентов с легкой степенью ( $p < 0,001$ ). У умерших был значительно более высокий уровень ферритина по сравнению с таковым у выживших ( $p < 0,001$ ). У пациентов с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, включая диабет, тромботические осложнения и рак, уровень ферритина был значительно выше, чем у пациентов без этих заболеваний ( $p < 0,01$ ) [17].

Необходимо отметить, что уровень сывороточного ферритина более 400 нг/мл рассматривается как отдельная патологическая единица – гиперферритинемия [18]. Было показано, что такой высокий уровень ферритина коррелирует с совокупностью симптомов, составляющих «гиперферритинемический синдром», который проявляется при тяжелом течении коронавирусной инфекции. Доказано, что увеличение уровня ферритина способствует дальнейшему высвобождению провоспалительных медиаторов, усиливая воспалительный процесс и создавая порочный круг [19]. В связи с провоспалительными свойствами ферритина, было высказано предположение, что гиперферритинемия при COVID-19 может быть важным звеном патогенеза и влиять на течение заболевания [20]. Кроме того, высокий уровень ферритина при коронавирусной инфекции может быть частично объяснен удержанием железа в макрофагах при воспалении [11]. В нашем исследовании уровень сывороточного ферритина более 400 нг/мл выявлялся у 51,5 % пациентов с коронавирусной инфекцией и только у 4,8 % пациентов, не инфицированных SARS-CoV-2.

Нами было выявлено достоверное снижение уровня трансферрина у пациентов с COVID-19 ( $p = 0,005$ ) (см. табл. 2). Это согласуется с данными, полученными И.А. Шикаловой и соавторами [21] при исследовании 30 пациентов, госпитализированных в отделение ОРИТ СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» имеющих диагноз COVID-19 ((пациенты с COVID-19 – 1,38 [1,17; 1,58] г/л, контрольная группа – 2,59 [2,39; 2,64] г/л) ( $p = 0,0001$ )). Согласно данным С. Claise и соавт. [22], трансферрин отрицательно предсказывал изменения уровней IgM и IgG к антигенам коронавируса ( $p < 0,001$ ). Кроме того, трансферрин был основным негативным предиктором уровня ферритина ( $p < 0,001$ ). Известно, что трансферрин является отрицательным реактантом острой фазы воспаления, но изменения в его концентрации не столь выражены, как у ферритина [23].

КНТЖ (TSAT) предоставляет информацию о доступности железа [24]. По данным различных источников, КНТЖ  $< 20$  %, либо КНТЖ  $< 16$  % говорит о дефиците железа (ДЖ) [25,26]. Grote Beverborg и соавторы [5] исследовали критерии определения дефицита железа на основе золотого стандарта окрашивания костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью и выявили, что TSAT  $\leq 19,8$  % или сывороточное железо  $\leq 13$  мкмоль/л показывают наилучшие результаты при выявлении ДЖ. Исследование не подтвердило диагностическую ценность ферритина  $< 100$  мкг/л или ферритина



100–300 мкг/л и  $TSAT \leq 20\%$ . В нашем исследовании КНТЖ ( $TSAT$ )  $\leq 19,8\%$  наблюдался у 72,7 % пациентов в группе 1, и у 64,3 % в группе 2. В общей группе ДЖ по критерию КНТЖ ( $TSAT$ )  $\leq 19,8\%$  выявлялся у 68,3 % пациентов. Сывороточное железо менее 13 мкмоль/л определялось у 83,5 % пациентов в общей группе. Однако, необходимо отметить, что уровень сывороточного железа подвержен значительным суточным колебаниям, поэтому КНТЖ ( $TSAT$ )  $\leq 19,8\%$  является более надежным маркером железодефицита.

В исследовании С. Huang и соавторов [27] было показано, что уровень железа отрицательно коррелирует с маркером повреждения миокарда тропонином-Т. Авторы предполагают, что снижение доступности железа может быть сопутствующим фактором сердечного стресса. Хроническое воспаление, приём антикоагулянтов и антиагрегантов, вызывающих скрытые кровотечения, нарушение всасывания железа в ЖКТ на фоне застойной гастропатии могут являться причинами дефицита железа у пациентов с ССЗ [1]. Кроме того, миокард является тканью с высокой потребностью в железе, выступающим кофактором цитохромов и железопротеидов, участвующих в окислительном фосфорилировании в митохондриях. Повышение потребности сердца в железе, возникающее при сердечно-сосудистой патологии, может приводить к увеличению потребности в элементе [1, 28]. Следует отметить, что многие из вышеупомянутых причин были выявлены в ходе обсервационных исследований и пока достоверно не подтверждены.

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимого различия в КНТЖ между пациентами с коронавирусной инфекцией и без нее, и в зависимости от степени тяжести COVID-19 (см. табл. 2, 5). Это не согласуется с данными S. Yağcı и соавторов [13], согласно которым насыщение трансферрина было значительно ниже у пациентов с диагнозом COVID-19 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ). При анализе подгрупп по степени тяжести течения коронавирусной инфекции, авторы выявили, что различие было статистически значимо в группе пациентов с легкой и тяжелой степенью ( $p < 0,0001$ ), но не наблюдалось существенной разницы в уровнях коэффициента насыщения трансферрина железом с точки зрения выживаемости ( $p = 0,222$ ). Однако, согласно нашему исследованию, разница в КНТЖ была статистически значима между выжившими и умершими пациентами ( $p = 0,016$ ) (см. табл. 4).

При исследовании уровня сывороточного рецептора трансферрина (sTfR) не было выявлено статистически значимых различий между группами 1 и 2 (см. табл. 2). Степень тяжести коронавирусной инфекции и клинический исход также не влияли на концентрацию sTfR (см. табл. 4, 5). По всей видимости, это связано с тем, что уровень sTfR в сыворотке крови коррелирует с эритропоэтической активностью (80 % рецепторов трансферрина определяются в эритроидном костном мозге) и потребностью тканей в железе и увеличивается при дефиците железа в клетке. Воспалительный процесс не оказывает значимого влияния на концентрацию sTfR [26, 29]. Изменения уровня sTfR более показательны при железодефицитном эритропоэзе, но при функциональном дефиците sTfR может иметь нормальные значения [26]. В нашем исследовании концентрация sTfR

определялась в пределах нормы в группах пациентов с коронавирусной инфекцией и без, что указывает на преимущественно функциональный характер выявленного железодефицита (см. табл. 2). Эти данные не противоречат выявленной у пациентов с COVID-19 гиперферритинемии и пониженному уровню трансферрина. С. Claise и соавторы [22] предполагают, что гиперферритинемия наряду со снижением уровня трансферрина в сыворотке крови может отражать состояние внутриклеточной перегрузки железом.

Индекс sTfR/log Ferr повышает точность классификации ДЖ при воспалительном процессе, особенно в ситуациях, когда стандартные маркеры дают неоднозначные результаты [30]. Полученные значения индекса sTfR/log Ferr в группах 1 и 2 также указывают на то, что ДЖ, определенный по значению КНТЖ и концентрации сывороточного железа, носил функциональный характер. Для абсолютного ДЖ порог индекса sTfR/log Ferr составляет  $> 1,5$  (тест Дейда-Беринга) или  $> 3,2$  (тест Роша) [26]. Нами было отмечено достоверное снижение индекса sTfR/log Ferr в группе пациентов с коронавирусной инфекцией ( $p = 0,005$ ), что объясняется значимым увеличением уровня ферритина у пациентов с ССЗ и коронавирусной инфекцией (см. табл. 2).

В нашем исследовании были выявлены гендерные различия в концентрациях некоторых маркеров обмена железа. Снижение концентрации сывороточного железа при коронавирусной инфекции было значимо у пациентов мужского пола ( $p = 0,048$ ). Увеличение концентрации ферритина было значимо как у мужчин ( $p = 0,006$ ), так и у женщин ( $p = 0,001$ ). Причем, увеличение концентрации ферритина при коронавирусной инфекции было более выражено у мужчин. Однако у женщин концентрация ферритина в группе 1 увеличивалась в 8,3 раз по сравнению с группой 2, а у мужчин только в 3,7 раза. Снижение индекса sTfR/log Ferr в группе пациентов с коронавирусной инфекцией было значимо выражено у женщин ( $p = 0,0005$ ), что объясняется большим увеличением концентрации сывороточного ферритина между группами 1 и 2 у женщин (см. табл. 3). Наши наблюдения частично согласуются с исследованиями T. Hirsch и соавторов [11], в ходе которых было выявлено, что у мужчин с диагнозом COVID-19 наблюдались более значительные изменения в показателях сывороточного железа, ферритина и трансферрина, чем у женщин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерпретация показателей феррокинетики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, и тем более у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, сопровождающейся острым инфекционным процессом вирусной этиологии, очень сложна. В данном случае на гомеостаз железа влияет множество механизмов, включающих в себя не только нарушения в метаболизме самого железа (дефицит или избыток), но и изменения, происходящие в организме при ССЗ и в процессе их лечения, а также острофазный ответ организма на воспаление и действие самого вирусного агента.

В проведенном нами исследовании у пациентов с сердечно-сосудистой патологией отмечалось снижение концентраций сывороточного железа и КНТЖ. Основываясь на критерии, валидированном по данным морфологической картины костного мозга (КНТЖ ( $TSAT$ ))

≤ 20 %), дефицит железа выявлялся у 64,3 % пациентов в группе с ССЗ и у 72,7 % пациентов в группе с ССЗ и SARS-CoV-2. Исходя из значений sTfR и индекса sTfR/ log Ferr, железодефицит носил преимущественно функциональный характер в обеих группах.

В группе пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное увеличение концентрации ферритина и менее выраженное снижение трансферрина. Оба белка являются маркерами острой фазы воспаления, при котором уровень ферритина повышается независимо от запасов железа в организме, а уровень трансферрина снижается. Прослеживалась тенденция между тяжестью течения коронавирусной инфекции и увеличением содержания ферритина в крови. Отмечалось также увеличение концентрации ферритина и снижение железа в сыворотке крови у пациентов с летальным исходом.

Исследователями выдвигается несколько причин гиперферритинемии при коронавирусной инфекции, наиболее вероятной представляется теория «цитокинового шторма», в которой ферритин является не только продуктом воспалительного процесса, а его полноправным участником.

**Ограничения данного исследования.** Небольшая группа пациентов. Показатели метаболизма железа не оценивались в динамике. Разные лоты реактивов.



#### ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1 - 3, 5, 7, 9-20, 22-31 СМ. REFERENCES)

4. Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Виноградова Н.Г., Виноградова М.А., Гапонова Т.В. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Практическое руководство. М.: РОПНИЗ, ООО "СилицияПолиграф"; 2022. ISBN 978-5-6046966-3-7 DOI: 10.15829/ROPNIZ-zda-2022. EDN TKORUS.
6. Кириленко Н.П., Ильина Н.Н. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром. *Профилактическая медицина* 2022; 25 (5):79-85. DOI: 10.17116/profmed20222505179.
8. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа: учебное пособие. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2012. ISBN 978-5-7249-1883-1.
21. Шикалова И.А., Вознюк И.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Тимофеева Н.В., Пивоварова Л.П. и др. Нарушение обмена железа - универсальный патогенетический фактор в поражении органов и систем при COVID-19. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10(2):259-67. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-259-267.



#### REFERENCES

- 04338-2. Epub. 2020 Nov 9. PMID: 33169197.
4. Drapkina O.M., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Vinogradova N.G., Vinogradova M.A., Gaponova T.V. et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary health care. Practical guide. Moscow: ROPNIZ, LLC "Silitseyapoligraf"; 2022. ISBN 978-5-6046966-3-7. DOI: 10.15829/ROPNIZ-zda-2022. EDN TKORUS. (in Russian)
5. Grote Beverborg N., Klip I.T., Meijers W.C., Voors A.A., Vegter EL, van der Wal H.H. et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ. Heart Fail.* 2018 Feb; 11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519. PMID: 29382661.
6. Kirilenko N.P., Ilyina N.N. COVID-19 and cardiovascular diseases: cardiovascular comorbidity, frequency of detection of COVID-19, severity and post-covid syndrome. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25(5):79-85. DOI: 20222505179. (in Russian)
7. Suriawinata E., Mehta K.J. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin. Exp. Med.* 2023 Aug; 23(4):969-91. DOI: 10.1007/s10238-022-00851-y. Epub. 2022 Jul 18. PMID: 35849261; PMCID: PMC9289930.
8. Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E., Fedorova M.M. Laboratory diagnostics of iron metabolism disorders: textbook. Manual. GBOU DPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education". Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2012. ISBN 978-5-7249-1883-1. (in Russian)
9. Punnonen K., Irjala K., Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997 Feb 1; 89(3):1052-7. PMID: 9028338.
10. Zhao K., Huang J., Dai D., Feng Y., Liu L., Nie S. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open Forum Infect. Dis.* 2020 Jun 21; 7(7):ofaa250. DOI: 10.1093/ofid/ofaa250. PMID: 32661499; PMCID: PMC7337740.
11. Hippchen T., Altamura S., Muckenthaler M.U., Merle U. Hypoferremia is associated with increased hospitalization and oxygen demand in COVID-19 patients. *Hemasphere*. 2020 Nov 10; 4(6):e492. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000492. PMID: 33205000; PMCID: PMC7665253.
12. Brigham E.P., McCormack M.C., Takemoto C.M., Matsui E.C. Iron status is associated with asthma and lung function in US women. *PLoS One*. 2015 Feb 17; 10(2):e0117545. DOI: 10.1371/journal.pone.0117545. PMID: 25689633. PMCID: PMC4331366.
13. Yağcı S., Serin E., Acicbe Ö. et al. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43:142-51. DOI: 10.1111/ijlh.13479.
14. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J.L., Bigard X., Devaux I. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110(7):1037-44. DOI: 10.1172/JCI15686.
15. Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biol. Direct*. 2020; 16; 15 (1):19. DOI: 10.1186/s13062-020-00275-2.
16. Di Paola L., Hadi-Alijanvand H., Song X., Hu G., Giuliani A. The discovery of a putative allosteric site in the SARS-CoV-2 spike protein using an integrated structural/dynamic approach. *J. Proteome Res.* 2020; 19 (11): 4576-86. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00273.
17. Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020 Oct; 34(10):e23618. DOI: 10.1002/jcla.23618.
18. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G., D'Cruz D.P., Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013; 11: 185. DOI: 10.1186/1741-7015-11-185.
19. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Jul 28; 71(15):762-8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940; PMCID: PMC7108125.
20. Sonnweber T., Boehm A., Sahanic S., Pizzini A., Aichner M., Sonnweber B. et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir. Res.*



- 2020 Oct 21; 21(1):276. DOI: 10.1186/s12931-020-01546-2. PMID: 33087116; PMCID: P C7575703.
21. Shikalova I.A., Voznyuk I.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Timofeeva N.V., Pivovarova L.P. et al. Iron metabolism disorder is a universal pathogenetic factor in damage to organs and systems in COVID-19. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovsky "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch"*. 2021; 10(2):259-67. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-259-267. (in Russian)
  22. Claise C., Saleh J., Rezek M., Vaulont S., Peyssonnaud C., Edeas M. Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: New insights. *Int. J. Infect. Dis.* 2022 Mar; 116:74-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.340. Epub. 2021 Dec 21. PMID: 34952211; PMCID: PMC8688186.
  23. Cacoub P., Vandewalle C., Peoc'h K. Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: A systematic review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2019 Dec; 56(8):526-32. DOI: 10.1080/10408363.2019.1653820. Epub. 2019 Sep 10. PMID: 31503510.
  24. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W., Lam C.S. et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2017 Oct; 92(10):1068-78. DOI: 10.1002/ajh.24820. Epub. 2017 Jul 7. PMID: 28612425; PMCID: PMC5599965.
  25. Fletcher A., Forbes A., Svenson N., Wayne Thomas D. A British society for haematology good practice paper. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br. J. Haematol.* 2022 Feb; 196(3):523-9. DOI: 10.1111/bjh.17900. Epub. 2021 Oct 24. PMID: 34693519.
  26. Rohr M., Brandenburg V., Brunner-La Rocca H.P. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur. J. Med. Res.* 2023 Jan 9; 28(1):15. DOI: 10.1186/s40001-022-00922-6. PMID: 36617559; PMCID: PMC9827648.
  27. Huang C.H., Chang C.C., Kuo C.L., Huang C.S., Chiu T.W., Lin C.S., Liu C.S. Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014 Aug 6; 9(8):e104495. DOI: 10.1371/journal.pone.0104495. PMID: 25100442; PMCID: PMC4123974.
  28. Alnuwaysir R.I.S., Hoes M.F., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Grote Beverborg N. Iron deficiency in heart failure: mechanisms and pathophysiology. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 125. DOI: 10.3390/jcm11010125.
  29. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H., Bennett M.T., Rehu M., Gasior G.H. et al. Impoved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am. J. Hematol.* 2011; 86(11):923-7. DOI: 10.1002/ajh.22108. Epub. 2011 Aug 2. PMID: 21812017.
  30. Krawiec P., Pac-Kozuchowska E. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis.* 2019; 51:352-7. DOI: 10.1016/j.dld.2018.11.012.

РЕКЛАМА



# ХИТОЗАН + ХРОМ



Жир, связанный с хитозаном, теряет способность к усвоению и выводится из организма



Хром сжигает жиры и снижает лишний вес



Снижает тягу к сладкому, улучшает усвоение глюкозы



142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

АО "ЭКОЛАБ"



покупайте  
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## ЭКОФИТОЛ ЭКОЛАБ

ЭКСТРАКТ АРТИШОКА

- Стимулирует образование и выведение желчи
- Только натуральные компоненты
- Защищает клетки печени от негативных факторов

покупайте на маркетплейсах  
АО "ЭКОЛАБ"

142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ