

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 5

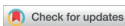


OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 5

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su.
Информацию о репринтах можно получить в редакции: тел. +7 (495) 649-54-95; e-mail: post@grb1.ru.



COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{1,2}, Ю.О. Шаповалова³,
М.А. Курцер⁴, А.Г. Чучалин⁴

¹Институт фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук»; Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

²Центр хранения и анализа больших данных
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

³Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Резюме

При беременности женщина становится более подверженной респираторно-вирусным заболеваниям, в том числе коронавирусной инфекции COVID-19. Беременность обостряет характерное для COVID-19 острое воспаление, повышая риск цитокинового шторма, характеризующегося лавинообразным нарастанием концентраций маркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерферон- γ , ферритин, скорость оседания эритроцитов и др.). Цитокиновый шторм повышает риск потери беременности и способствует формированию полиорганной патологии у беременной и плода. В частности, деструкция эритроцитов вследствие острого воспаления приводит к гипоксии и к неконтролируемому перераспределению железа между тканями. В результате создаются условия одновременно как для формирования гемосидероза лёгких и других тканей беременной и плода, так и для усиления потерь железа организмом, которые усугубляют железодефицитную анемию (ЖДА) у беременной. Важно подчеркнуть, что резкое повышение уровня ферритина, характерное для более тяжёлого течения COVID-19, само по себе не свидетельствует о перегрузке железом. Поэтому рекомендации по отмене коррекции ЖДА и даже по использованию хелаторов железа при COVID-19 могут увеличивать гипоксию и наносить вред здоровью беременных.

Ключевые слова: беременность, ферритин, гомеостаз железа, анемия, COVID-19

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(5):644–655. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>.

COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy

Olga A. Gromova^{1,2}, Ivan Yu. Torshin^{1,2}, Yuliya O. Shapovalova³, Mark A. Kurtser⁴, Alexander G. Chuchalin⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management»,
Russian Academy of Sciences; 42 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia;

²Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University;
1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

³Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1st Uspenskoye Highway, 111,
Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Abstract

During pregnancy, a woman becomes more susceptible to respiratory and viral diseases, including novel coronavirus infection (COVID-19). Pregnancy exacerbates the acute inflammation typical to COVID-19, elevating a risk of developing cytokine storm, characterized by an avalanche-like spike of inflammation marker concentrations (C-reactive protein, interleukin-1 β , interleukin-6, interferon- γ , ferritin, erythrocyte sedimentation rate etc.). Cytokine storm increases a risk of pregnancy loss and contribute to formation of multiple organ dysfunction syndrome in pregnant women and fetus. In particular, erythrocyte degradation due to acute inflammation leads to hypoxia and uncontrolled inter-tissue iron redistribution. As a result, conditions are created simultaneously for developing pulmonary hemosiderosis and hemosiderosis of other tissues in pregnant woman and fetus, as well as for augmenting iron loss from the body, which exacerbates iron deficiency anemia (IDA). It is important to emphasize that a surge of ferritin level distinctive for severe COVID-19, does not indicate iron overload. Therefore, recommendations to cancel IDA correction and even to use iron chelators in COVID-19 may increase hypoxia and harm the health of pregnant women.

Keywords: pregnancy, ferritin, iron homeostasis, anemia, COVID-19

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):644–655. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>.

Введение / Introduction

Изменения в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах, происходящие в организме во время беременности, предрасполагают к повышенному риску более тяжёлого течения гриппа и других респираторно-вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [1, 2]. Вирусная пневмония течёт тяжелее у беременных, так как во время гестации происходят изменения метаболизма простагландинов и зачастую повышается уровень хронического воспаления – наблюдаются высокие значения С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов, D-димера, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и др. [3, 4].

Кроме того, новая коронавирусная инфекция существенно обостряет патологии беременности (гестационный диабет, тромбофилии и др.). И наоборот, патологии беременности могут утяжелять течение COVID-19. Например, есть свидетельства, что сахарный диабет (в

том числе гестационный) утяжеляет COVID-19 [5]. Тромбофилии, способствующие невынашиванию [6], потере беременности и приводящие к фатальному исходу при COVID-19, также обостряются на фоне коронавирусной инфекции [7]. Инфекция COVID-19 стимулирует разрушение эритроцитов и формирование анемии. И наоборот, анемия является одним из предикторов тяжелого течения COVID-19 [8].

Следует отметить, что упоминаемые выше факторы риска тяжелого течения COVID-19 весьма широко распространены среди беременных россиянок (анемия наблюдается у 25 % беременных) или же постоянно возрастают – выявлено резкое возрастание динамики гестационного диабета с 2013 г. (рис. 1) [9].

Инфекция COVID-19 ассоциирована с выраженной гипоксией. В то же время у беременных могут иметься нарушения обмена кислорода даже при отсутствии вирусной пневмонии. Во-первых, соматофизиологи-

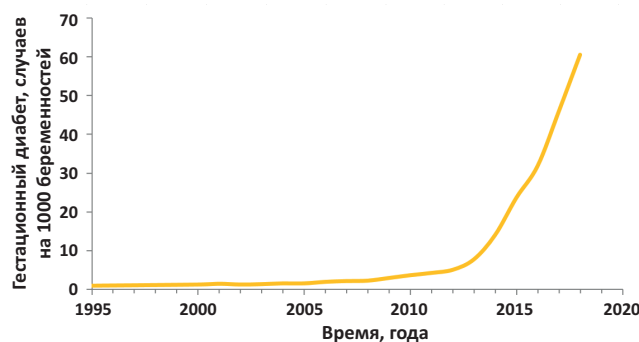
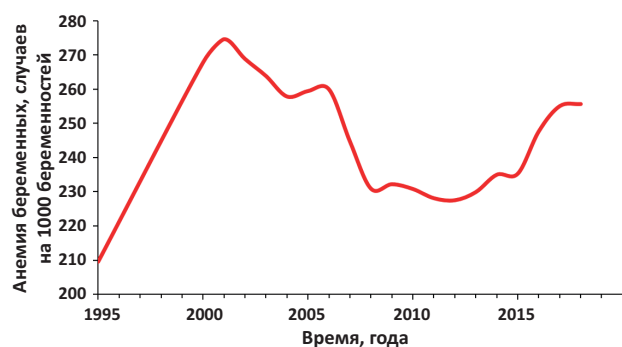


Рисунок 1. Рост случаев анемии и гестационного диабета (факторов риска тяжелого течения COVID-19) у беременных россиянок (адаптировано из [9]).

Figure 1. Rise in incidence of anemia and gestational diabetes (risk factors for severe COVID-19) among pregnant women in Russia (adapted from [9]).

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Железодефицитная анемия (ЖДА) ухудшает прогноз течения беременности и родов. При беременности необходимы своевременная диагностика ЖДА с I триместра и коррекция дефицита железа, чтобы избежать последствий гипоксии в системе «мать-плацента-плод».
- ▶ ЖДА является предиктором хронизации воспалительных процессов, хронической фетоплацентарной недостаточности и обострения хронических воспалительных заболеваний.
- ▶ На фоне острого воспаления при COVID-19 происходит деструкция эритроцитов, что приводит к хаотичному распределению свободного железа по тканям, усиливает потерю железа в организме, усугубляет ЖДА и тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Что нового дает статья?

- ▶ При COVID-19 у беременных наблюдается повышение ферритина как белка острой фазы воспаления, что сопровождается усилением дефицита железа в организме. Наличие признаков ЖДА у беременной с течением COVID-19 требует компенсации дефицита железа.
- ▶ Изначальный дефицит железа в организме беременной создает условия для выраженного быстрого формирования гипоксических изменений, что приводит к более тяжелому течению COVID-19.
- ▶ ЖДА у беременных требует коррекции препаратами на основе органических солей железа с низкой токсичностью в сочетании с витаминами. Такие препараты также способствуют своевременной профилактике и лечению коморбидных патологий.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внедрение грамотного обследования беременных и рожениц с COVID-19 с целью ранней диагностики ЖДА, которое должно включать определение уровней ферритина и сывороточного железа.
- ▶ Необходимо внедрять правильный подход к интерпретации результатов измерений уровня ферритина у беременных с COVID-19 и избегать ошибочной тактики «удаления железа из организма».

ческое расположение матки у беременной и ограничения движения диафрагмы при дыхании создают условия для гиповентиляции лёгких. Во-вторых, снижение числа и качества эритроцитов ускоряет развитие кислородной недостаточности [10]. В частности, у беременных зачастую повышены значения СОЭ (более 20 мм/час), что соответствует снижению количества функциональных эритроцитов, осуществляющих газообмен [11]. Снижению числа и качества эритроцитов способствуют дефициты фолатов и других витаминов группы В [12]. В-третьих, у беременных (особенно к моменту родов) истощается депо железа и формируется железодефицитная анемия (ЖДА).

Поэтому сочетание беременности с инфекцией COVID-19, особенно на фоне ЖДА, приводит к более

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Iron deficiency anemia (IDA) worsens the prognosis of pregnancy and childbirth course. During pregnancy, timely IDA diagnostics starting from the first trimester and correction of iron deficiency are necessary to avoid the consequences of hypoxia in the mother-placenta-fetus system.
- ▶ IDA is a predictor of chronic inflammatory processes, chronic placental insufficiency and exacerbated chronic inflammatory diseases.
- ▶ Acute inflammation during COVID-19 results in destruction of erythrocytes, which leads to chaotic distribution of free iron within body tissues, increases the loss of iron from the body, aggravates IDA and severity of coronavirus infection.

What are the new findings?

- ▶ Pregnant women with COVID-19 experience increased serum ferritin being one of the acute phase proteins during inflammation, accompanied by augmented body iron deficiency. Detecting IDA signs in pregnant women with COVID-19 requires to compensate iron deficiency.
- ▶ The initial iron deficiency during pregnancy establishes conditions for marked rapid formation of hypoxic changes, which aggravates course of COVID-19.
- ▶ IDA in pregnancy requires correction with preparations containing organic iron salts with low toxicity in combination with vitamins. Such preparations also contribute to the timely prevention and treatment of comorbid pathologies.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Implementing proper examination of pregnant and puerperant women with COVID-19 for early IDA diagnostics, which should include measuring serum ferritin and iron levels.
- ▶ It is necessary to introduce a proper approach to interpret the data on serum ferritin levels in pregnant women with COVID-19 and to avoid wrong-headed approach to "remove iron from the body".

тяжелому течению коронавирусной инфекции (особенно в III триместре, когда процессы воспаления максимально активизируются) [2]. Так, например, при эпидемии коронавирусной инфекции MERS-CoV необходимость подключения к аппарату для искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у беременных была чаще, чем в среднем по популяции инфицированных [13, 14]. При переводе на ИВЛ именно у беременных чаще всего возникали осложнения со стороны почек [14] и отмечалась более высокая смертность [6, 15].

При ЖДА у беременных помимо дефицита железа отмечается недостаточная обеспеченность микроэлементами, которые тормозят развитие острого и хронического воспаления, предупреждают формирование цитокинового шторма [16] и способствуют

поддержке кислородного обмена. Например, микроцитоз эритроцитов, возникающий на фоне дефицита фолатов и других витаминов группы В, утяжеляет течение ЖДА, усиливает гемосидероз тканей лёгких вследствие пропотевания эритроцитов малого размера через капилляры и их последующего цитолиза [17].

Следует подчеркнуть, что нарушения обмена железа при COVID-19, включая ЖДА, не следует однозначно ассоциировать с гиперферритинемией при COVID-19. Ферритин, хотя и является одним из белков гомеостаза железа, в то же время является и белком острой фазы воспаления.

Например, при рассмотрении всего массива публикаций по нарушениям обмена железа и гиперферритинемии (ключевые слова: «COVID-19 AND (anemia OR iron OR hemoglobin OR ferritin)» при запросе в базе PubMed/MEDLINE) найдено 268 статей. При отдельных запросах по ключевым словам «COVID-19 AND ferritin» и «COVID-19 AND (anemia OR iron OR hemoglobin)» обнаружено 115 и 168 первоисточников соответственно, а при запросе по COVID-19 и анемии с исключением ферритина (запрос «COVID-19 AND (anemia OR iron OR hemoglobin) NOT ferritin» в PUBMED) – 153 ссылки. Эти результаты поиска указывают на весьма незначительное перекрытие тематик ЖДА и гиперферритинемии при COVID-19.

Непонимание того простого факта, что ферритин является белком гомеостаза железа и одновременно и независимо белком острой фазы воспаления, приводит к причудливым и эксцентричным выводам наподобие необходимости «истощения запасов железа для лечения гиперферритинемических синдромов» [18].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа публикаций по нарушениям гомеостаза железа при COVID-19, включая результаты наших оригинальных клинических исследований. Последовательно рассматриваются гематологические нарушения на фоне коронавирусной инфекции, взаимосвязи коронавирусной инфекции с дефицитом железа и анемией, а также значение гиперферритинемии при COVID-19.

Гематологические нарушения на фоне COVID-19 / Hematological disorders during COVID-19

С инфекцией COVID-19 ассоциированы различные гематологические нарушения. Повышенные уровни белков острой фазы (СРБ, фибриногена, D-димера) и аутоантител IgG [19] стимулируют разрушение эритроцитов и развитие аутоиммунной гемолитической анемии [20, 21]. Еще одним результатом гипертрофического состояния у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 является гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [22], связанный с патологическим поглощением макрофагами форменных элементов крови.

Гематологические факторы, связанные с госпитализацией и тяжестью COVID-19, были изучены в мультинациональной когорте (n = 689). С повышенным риском тяжелого течения заболевания были ассоциированы не только хронические коморбидные патологии (диабет, гиперхолестеринемия, астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронические заболевания почек, остеоартрит), но и такие гематологические нарушения, как анемия, нарушения свертываемости крови и тромбоцитопения [23].

Анемия на фоне вирусной пневмонии может переходить в хроническую форму и даже переходить в фазу декомпенсации (вследствие повышенной потребности в кислороде, лихорадки, кровохарканья, снижения снабжения тканей кислородом). Респираторный дистресс-синдром характерен и для ранних симптомов декомпенсации анемии и для тяжелого клинического течения вирусной пневмонии: и в том и в другом случае отмечается учащённое дыхание с раздуванием крыльев носа, межреберным и надгрудным западением кожи, чувством нехватки воздуха, вынужденное положение сидя, полулежачая, резкая бледность [24].

Если у беременной с исходно нормальными показателями крови формируется анемия на фоне коронавирусной инфекции, то её патогенез тесно связан не только с высоким уровнем воспаления и ускоренной гибелью эритроцитов, но и с дефицитом ряда микроэлементов. Например, на фоне недостаточного потребления витамина В₁₂ при COVID-19 существенно усиливаются проявления пернициозной анемии [25]. Респираторные инфекции стимулируют снижение концентрации фолатов (в норме концентрация в эритроцитах должна лежать в диапазоне 166–640 нг/мл), что способствует микроцитозу и мегалобластной анемии [12].

Повышенная СОЭ при респираторно-вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19, указывает на снижение жизнеспособности эритроцитов. Повышение в крови белков острой фазы воспаления (СРБ, ферритин и др.) при COVID-19 приводит к изменениям мембран, снижающим силу отталкивания между эритроцитами и ускоряющими их слипание. Поэтому степень повышения СОЭ коррелирует с тяжестью течения респираторно-вирусной пневмонии и является одним из предикторов тяжёлого течения инфекции. СОЭ может повышаться уже через сутки от начала инфекционного воспалительного процесса и снижается достаточно медленно, в течение 2–4 нед [11].

В проводимом нами в настоящее время наблюдении за беременными, заболевшими COVID-19 (n = 116) на различных сроках гестации, отмечена достоверная обратная корреляция между концентрацией гемоглобина в крови и СОЭ (рис. 2). Действительно, повышенная слипаемость эритроцитов приводит к более быстрому их разрушению и к усилению потери гемоглобина.

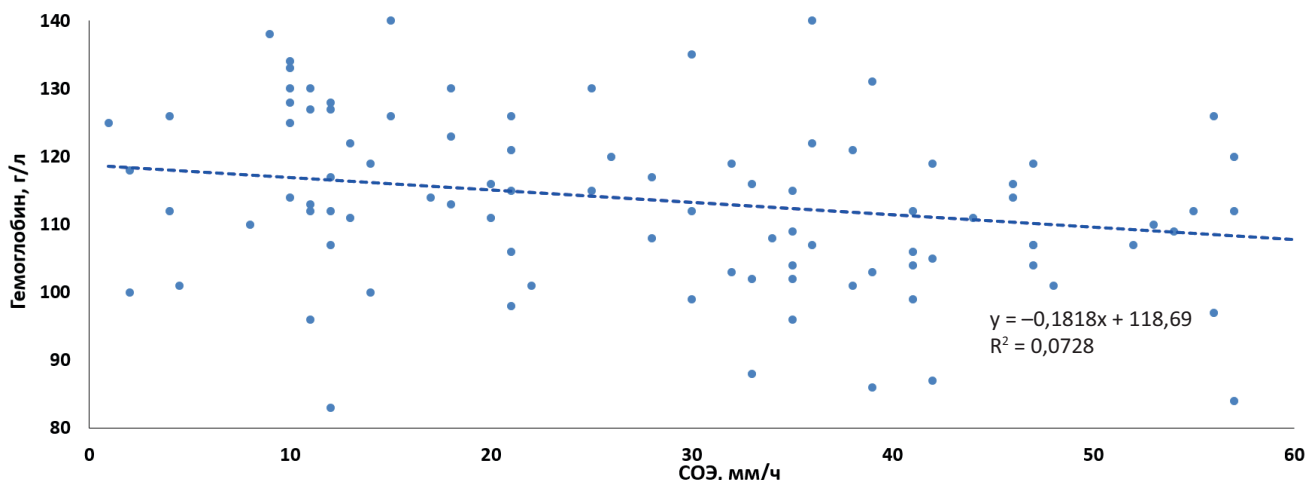


Рисунок 2. Корреляция между уровнем гемоглобина в крови и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) у беременных с диагнозом COVID-19 (n = 116).

Figure 2. Correlation between blood hemoglobin level and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women with diagnosed COVID-19 (n = 116).

Анемия, дефицит железа и COVID-19 / Anemia, iron deficiency and COVID-19

Для COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми тромбами; внутрибронхиальными, внутрибронхиолярными, интраальвеолярными, периваскулярными кровоизлияниями [26]. Эти кровоизлияния, приводящие к цитолизу эритроцитов, способствуют усилению неконтролируемых потерь железа организмом беременной и отяжеляют ЖДА у пациентки.

В целом, следует отметить, что информация о нарушении содержания железа при COVID-19 весьма ограничена. Например, анализ пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), показал, что у них снижено насыщение трансферрина в среднем на 9 % [27].

В исследовании 50 пациентов с ПЦР-подтвержденным COVID-19 у 45 из них отмечены аномально низкие концентрации железа в сыворотке крови

(< 7,8 мкмоль/л). Снижение уровня железа в сыворотке было ассоциировано с более высоким риском тяжелого течения и смертности от COVID-19 [28].

В другом клиническом исследовании было показано, что системная гипоферремия ассоциирована с выраженностью гипоксии при COVID-19. Так, по сравнению с пациентами с нетяжелой гипоксемией, пациенты с тяжелой гипоксемией характеризовались значительно более низкими концентрациями железа в сыворотке крови (2,3 мкмоль/л, 95 % ДИ = 1,7–2,6 мкмоль/л) по сравнению с пациентами с более легкой гипоксемией (4,3 мкмоль/л, 95 % ДИ 3,3–5,2; $p < 0,001$). При этом уровень железа сыворотки был прямо пропорционален парциальному давлению кислорода в крови и количеству лимфоцитов (**рис. 3**) [29].

Метаанализ из 35 исследований 5912 пациентов с тяжелым течением COVID-19 подтвердил, что более тяжелое течение инфекции ассоциировано не только с повышением уровней маркеров воспаления (СРБ – в 3,04 раза, D-димера – в 2,74 раза, лейкоцитов – в 1,2 раза, нейтрофилов – в 1,33 раза, СОЭ – в 1,44

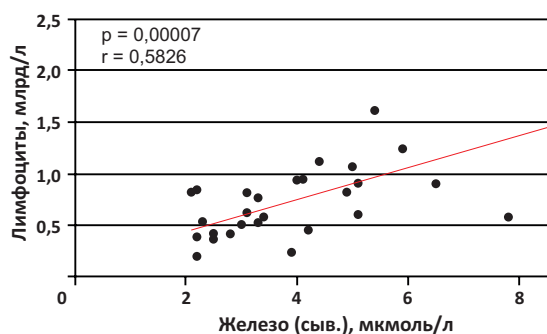
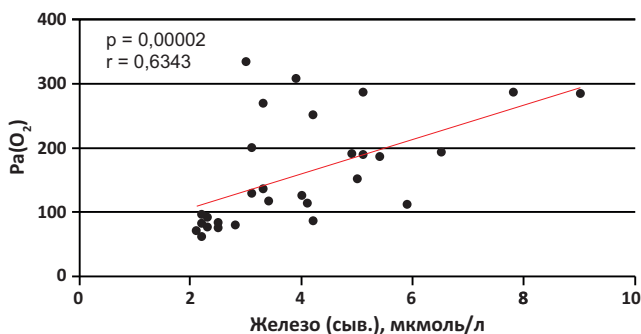


Рисунок 3. Корреляции между концентрацией железа в сыворотке крови, оксигенацией крови и уровнем лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [29].

Figure 3. Correlations between serum iron concentration, blood oxygenation, and lymphocyte levels in patients with COVID-19 [29].

раза), но и со сниженными уровнями гемоглобина (в 1,53 раза) [8].

Лабораторными предикторами смертности от COVID-19 среди 144 итальянских пациентов являлись повышенные концентрации глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, тропонина I, D-димера, СРБ и ферритина в сыворотке крови на фоне сниженных уровней лимфоцитов, альбумина и гемоглобина. Перечисленный набор факторов позволяет объяснить 80 % летальных исходов от COVID-19 [30].

При этом важно подчеркнуть, что собственно нарушения гомеостаза железа были незначительны. Например, среднее значение гемоглобина в группе умерших составило 130 г/л (95 % ДИ = 114–144 г/л). В группе выживших значение гемоглобина было не намного выше – 137 г/л (125–150 г/л; $p = 0,024$). В то же время в этом исследовании были отмечены намного более выраженные различия в содержании ферритина: в группе умерших значения ферритина составили 1285 мкг/л (95 % ДИ = 431–2409 мкг/л), а в группе выздоровевших – 701,5 мкг/л (95 % ДИ = 382–1475 мкг/л; $p = 0,01$) [30].

Следует также учитывать, что уровень гемоглобина зависит не только от обеспеченности железом, но и от конституции пациента. Например, в исследовании S.H. Cai с соавт. у пациентов с COVID-19 количество лимфоцитов ($r = -0,23$; $p = 0,027$) и тромбоцитов ($r = -0,44$; $p < 0,001$) было обратно пропорционально индексу массы тела (ИМТ), а уровень гемоглобина ($r = 0,267$; $p = 0,008$) прямо пропорционален ИМТ [31].

Имеющиеся данные о снижении гемоглобина и железа в крови позволяют утверждать, что инфекция COVID-19 ассоциирована с формированием недостаточности железа. Поэтому при заболевании COVID-19 необходимо продолжать лечение нарушений обмена железа пациентов с наследственными анемиями (серповидно-клеточная анемия, врожденная дизэритропоэтическая анемия, сидеробластная анемия, дефицит пируваткиназы) и беременных с ЖДА. Эти группы пациентов более склонны к вирусным и бактериальным инфекциям и нуждаются в восполнении дефицита железа и в мониторинге перегрузки железом [32].

Проблема недостаточности железа на фоне COVID-19 актуальна, в частности для беременных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), у которых резко снижено всасывание железа и других микроэлементов из пищи и, как правило, имеется уже сформированная ЖДА. Зачастую этим пациенткам рекомендуется внутривенное введение препаратов железа, которое приводит к повышению уровней ферритина (в среднем на 109,7 мкг/л). В то же время пероральный прием препаратов железа на основе нетоксичных органических солей железа с высокой биодоступностью представляет собой безопасную альтернативу

лечения анемии у пациентов с ВЗК и COVID-19. Во избежание появления побочных эффектов употребляемая доза элементарного железа не должна превышать 200 мг/сут [33].

Гиперферритинемия при COVID-19 и гомеостаз железа / Hyperferritinemia in COVID-19 and iron homeostasis

Как было отмечено ранее, интерпретация повышенных уровней ферритина является особым вопросом в диагностике нарушений гомеостаза железа при COVID-19. В норме субъединицы белка ферритина формируют шарообразные «контейнеры» для физиологически контролируемого хранения ионов железа внутри клеток. В каждом из таких ферритиновых «контейнеров» может размещаться до 4500 ионов железа. Не менее 30 % запасов железа в печени, селезенке, костном мозге, мышечной ткани и в энтероцитах хранятся в виде ферритиновых сфер.

В то же время отдельные субъединицы ферритина, из которых осуществляется сборка ферритиновых сфер для хранения и транспорта ионов железа, синтезируются преимущественно в гепатоцитах. Ферритин поступает в кровь в виде уже собранных ферритиновых сфер или в виде отдельных субъединиц.

В норме концентрация ферритина в крови составляет 10–120 мкг/л у женщин и 20–250 мкг/л у мужчин. Поскольку ферритин синтезируется преимущественно в печени, то повышение содержания ферритина в крови может отражать не только формирование перегрузки железом (гемохроматоз и др.), но и степень цитолиза гепатоцитов. Так как воспаление является одной из наиболее типичных причин цитолиза (особенно при цитокиновом шторме), то гиперферритинемия также является и важным маркером острого воспаления при COVID-19.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечаются повышенные значения ферритина, ассоциированные с высокой летальностью. Гиперферритинемия является предиктором тяжёлого течения COVID-19 наряду с лимфопенией, гипоальбуминемией, повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, D-димера, СРБ, интерлейкина-1 β , интерлейкина-2R, интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [34, 35]. При этом при тяжёлом течении COVID-19 гиперферритинемия встречается у большинства пациентов. Например, признак «D-димер > 500 мкг/дл» установлен у 69 % пациентов, «СРБ > 5 мкг/л» – у 65 %, а признак «ферритин > 300 мкг/л» – у 64 % пациентов с COVID-19 [36].

В проведенной нами ранее клинической апробации полипептидного препарата в комплексной терапии COVID-19 были получены интересные данные, указывающие на взаимосвязи гиперферритинемии с концентрациями железа в сыворотке крови и с другими показателями состояния пациентов с корона-

вирусной инфекцией [37]. Были изучены данные для выборки пациентов со средним и с тяжёлым, застойным течением COVID-19, с дисфункцией печени, с гиперферритинемией и с повышенным риском «цитокинового шторма» ($n = 28$). Анализ взаимодействий всех изученных параметров проводился методом метрических карт [38–40].

Метрическая карта клинического исследования представляет собой наглядную диаграмму, на которой каждому из исследованных показателей состояния (например, уровень ферритина) соответствует точка на плоскости. Расстояние между любыми двумя точками метрической карты соответствует степени взаимодействия показателей, так что сгущения (кластеры) точек соответствуют показателям, значения которых тесно взаимодействуют друг с другом. Как видно из метрической карты исследования [37], построенной на основе данных о пациентах до начала терапии, концентрации железа достаточно удалены от кластера взаимодействий уровней ферритина в крови (рис. 4).

Общей картине взаимодействий параметров у пациентов со средним и с тяжёлым течением COVID-19, представленной на метрической диаграмме на рисунке 4, полностью соответствует и более частное наблюдение – практически полное отсутствие каких-либо очевидных взаимодействий между концентрациями ферритина и железа в крови (рис. 5).

Чрезвычайно важно подчеркнуть отсутствие чётких корреляций между концентрациями железа и ферри-

тина в крови у пациентов с COVID-19. Проведенный нами систематический анализ литературы показал, что многие авторы постоянно путают истинную перегрузку железом в клетках/тканях (гистологически подтвержденный гемосидероз печени, лёгких и др., резкое повышение концентрации железа в крови) с гиперферритинемией. При этом остальные показатели гомеостаза железа (гемоглобин, трансферрин, размер, форма и окраска эритроцитов) не принимались во внимание. Из-за такого рода игнорирования очевидных фактов возникают пугающие выводы вроде «удаление железа из кровообращения представляет собой многообещающее терапевтическое средство для снижения выживаемости коронавируса» [18].

Как мы уже заметили во введении к настоящей статье, подобного рода «выводы» противоречат не только здравому смыслу, но и элементарной логике. В самом деле, при COVID-19 встречаются такие признаки нарушения регуляции гомеостаза железа, как низкий гемоглобин, низкое содержание железа в сыворотке крови, микроцитоз и анизоцитоз эритроцитов, повышенные уровни лактата и ЛДГ [41]. Принимая на веру ложное утверждение о том, что гиперферритинемия – маркер нарушений обмена железа и не связана с воспалением, авторы приходят к прямо-таки злобредным выводам о необходимости «хелатации железа» у пациентов, у которых и без того концентрация железа в сыворотке крови снижена.

Кроме того, лженаучные выводы о «необходимости

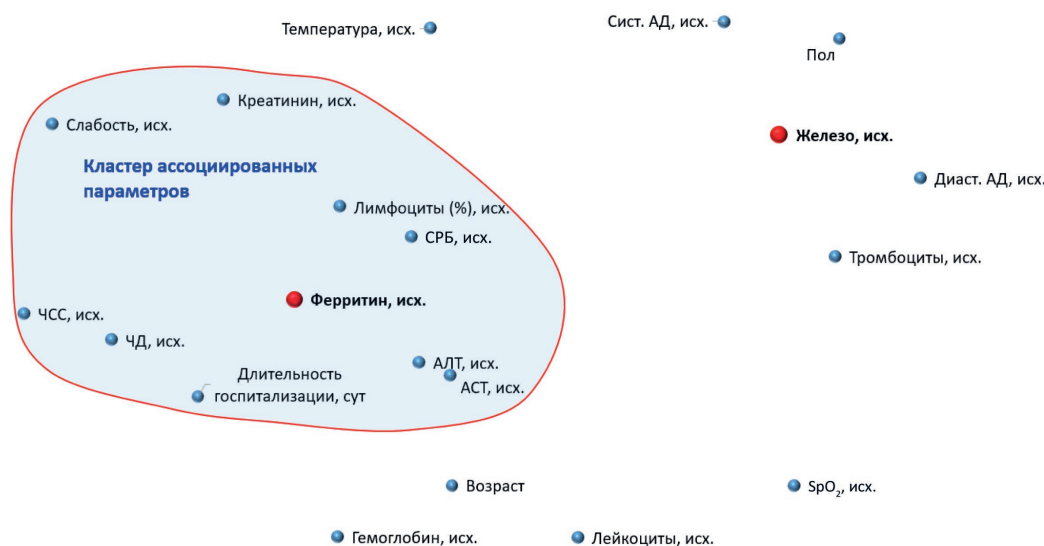


Рисунок 4. Метрическая карта исследования пациентов со средним и с тяжёлым течением COVID-19, отражающая взаимодействие параметров до начала терапии. Точки на метрической карте соответствуют показателям состояния пациентов. Расстояния между точками отражают степень взаимодействия показателей: чем ближе точки, тем сильнее ассоциации между показателями. Очевиден кластер параметров, ассоциированных с гиперферритинемией, и удаленность этого кластера от точки, соответствующей концентрациям железа в крови.

Figure 4. Metric map of studied patients with moderate and severe COVID-19 that reflecting parameters interaction before treatment onset is presented. Metric map dots correspond to patient's parameters. The distances between the dots reflect the degree of parameters interaction: closer dots mean the stronger association between parameters. A cluster associated with hyperferritinemia parameters is evident as well as remoteness of this cluster from the dot corresponding to iron blood concentrations.

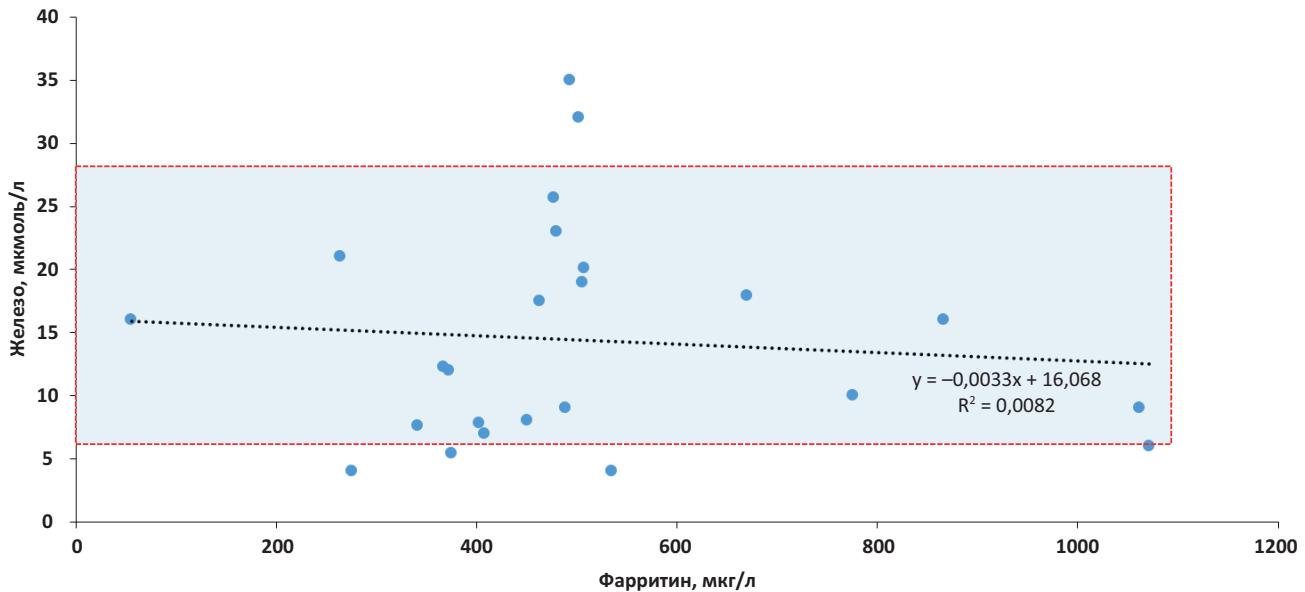


Рисунок 5. Отсутствие корреляции между концентрациями железа и ферритина в сыворотке крови у пациентов со средним и с тяжёлым, застойным течением COVID-19. Штрих-пунктиром выделена область допустимых значений концентрации железа.

Figure 5. Lack of correlation between serum iron and ferritin concentrations in patients with moderate and severe stagnated COVID-19. The dash-dotted line designates a range of permitted iron concentrations.

удаления железа» прямо противоречат имеющимся данным молекулярной биологии о механизмах защиты организма от одноцепочечных РНК вирусов [42]. Железо и другие микронутриенты (цинк, магний, марганец, кальций, селен, фолаты, витамины А и РР) важны для ингибирования различных стадий жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов. Например, железо- и витамин-РР-зависимая холестерин-25-гидроксилаза воздействует на вирусы на ранних стадиях инфицирования клетки организма-хозяина (слияние вириона с мембраной клетки) и при «созревании» вирусных белков (в частности, пост-трансляционные модификации М-белка вирусной оболочки). Железо/фолат-зависимый белок вперин ингибирует репликацию вируса и почкование вируса от плазматической мембраны [43]. При дефиците железа активность этих белков будет неизбежно снижаться, тем самым ухудшая эффективность интерферон-зависимой противовирусной защиты.

Таким образом, по данным имеющихся исследований, при COVID-19 наблюдается вовсе не перегрузка железом, а повышение уровня белка острой фазы – ферритина. Более того, имеющиеся данные позволяют ожидать скорее недостаточность железа на фоне COVID-19. Поэтому наличие у беременной, страдающей COVID-19, признаков ЖДА является показанием для назначения препаратов железа или продолжения приема уже назначенных препаратов.

Для профилактики/терапии ЖДА следует использовать препараты на основе особых фармацевтических форм железа, дополненные синергидными витаминами. Использование неорганических форм железа

(сульфаты железа, оксиды железа и т. п.) либо неэффективно, либо приводит к перегрузке организма железом. Например, длительное (2 мес) применение сульфата железа или оксидов железа в смеси с сахарами в эксперименте приводило к гистологически подтвержденной хронической перегрузке железом и к гемосидерозу, лечение которого требует использования специальных полипептидных препаратов [44]. Сульфат железа, помимо высокой токсичности [45], плохо переносится беременными (тошнота, рвота) и может усиливать воспаление при COVID-19.

Наиболее обоснованным с учетом доказательной базы вариантом коррекции является препарат Ферретаб® комп., содержащий органическую соль железа – фумарат железа (154 мг, 50 мг элементарного железа) и фолиевую кислоту (500 мкг). Сочетание органической формы железа с синергидным компонентом (фолиевая кислота – витамин В₉) способствует усвоению железа в кишечнике, нормализации характеристик эритроцитов (которые ухудшаются на фоне дефицита фолатов) и препятствует повышению уровней гомоцистеина и D-димера, отягчающих течение COVID-19. Дотации 20–80 мг в сутки железа в виде фумарата железа не проявляют клинически значимого побочного действия на желудочно-кишечный тракт у беременных и весьма эффективны для терапии ЖДА [46]. Возможно применение Ферретаб® комп. при беременности и в период грудного вскармливания при наличии показаний.

Препарат Ферретаб® комп. характеризуется обширной доказательной базой. Например, метаанализ 11 клинических исследований (n = 943) позволил установить достоверное снижение риска ЖДА на 71 % (отно-

сительный риск $OR = 0,29$; 95 % ДИ = 0,21–0,42; $p = 6,9 \times 10^{-11}$), риска микроцитоза – на 68 % ($OR = 0,32$; 95 % ДИ = 0,20–0,50; $p = 1,2 \times 10^{-5}$), риска сниженного (менее 110 г/л) уровня гемоглобина – на 62 % ($OR = 0,38$; 95 % ДИ = 0,20–0,50; $p = 1,1 \times 10^{-3}$), риска сниженного (менее 20 мкг/л) содержания ферритина – на 63 % ($OR = 0,37$; 95% ДИ 0,24–0,56; $p = 7,1 \times 10^{-5}$) и риска сниженной (менее 20 мкмоль/л) концентрации железа сыворотки – на 71 % ($OR = 0,29$; 95 % ДИ = 0,19–0,45; $p = 5,3 \times 10^{-7}$). Не было установлено побочных явлений, ассоциированных с приемом препарата Ферретаб® комп. Средний возраст участниц исследования составил 30 ± 5 лет; пациентки принимали препарат в среднем по 58 ± 21 мг/сут [47].

Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг/сут применяют во время беременности и, как минимум, в течение 3 мес лактации [48]. Препараты железа применяются внутрь сроком 3–6 мес в зависимости от степени тяжести ЖДА (уровень убедительности доказательства А). Нормализация концентрации гемоглобина не является основанием для прекращения терапии или снижения дозы препарата железа на 50 %. Критериями эффективности лечения ЖДА препаратами железа являются:

1) ретикулоцитарная реакция (на 7–10-й день от начала лечения количество ретикулоцитов повышается на 2–3 %);

2) повышение концентрации гемоглобина к 4-й неделе терапии (не менее чем на 10 г/л) [48].

Заключение / Conclusion

Гипоксия у беременной, развивающаяся вследствие COVID-19 и анемии, снижает уровень насыщения крови кислородом и стимулирует развитие гипоксии плода. Не только аномальные маточные кровотечения, ЖДА (D50 по МКБ-10), анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период (O99.0), но и латентный дефицит железа (E61.1) вследствие несбалансированного питания или повышенной потребности в железе создают условия для формирования гипоксического и иммунодефицитного состояния, что и повышает риск тяжелого течения коронавирусных инфекций. Поэтому беременные с COVID-19 и ЖДА требуют особенного подхода.

Действительно, беременность усугубляет характерное для COVID-19 воспаление, повышает риск цитокинового шторма и цитолиза эритроцитов, приводящего к ЖДА. На фоне коронавирусной пандемии необычайную актуальность приобрела необходимость своевременной профилактики лечения коморбидных патологий у беременных. Дотации органического железа в сочетании с витаминами играют важную роль в решении этого комплекса проблем здоровья беременных.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 10.08.2020. В доработанном виде: 18.09.2020.	Received: 10.08.2020. Revision received: 18.09.2020.
Принята к печати: 20.09.2020. Опубликовано: 30.10.2020.	Accepted: 20.09.2020. Published: 30.10.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated in the acquisition, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена по теме гранта РФФИ 18-07-01022.	The work was carried out on the topic of the RFBR grant 18-07-01022.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Poon L.C., Yang H., Dumont S. et al. ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):848–62. <https://doi.org/10.1002/uog.22061>.
- Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):700–8. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>. PMID: 32160345.
- Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>. PMID: 32244166.
- Liu H., Liu F., Li J. et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect.* 2020;80(5):e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>. PMID: 32171865.
- Yang Z., Wang M., Zhu Z., Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr 30:1–4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759541>. PMID: 32354293. [Online ahead of print].
- Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):292–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>. PMID: 15295381.
- Koumoutsea E.V., Vivanti A.J., Shehata N. et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1648–52. <https://doi.org/10.1111/jth.14856>. PMID: 32302459.
- Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim*

- Acta*. 2020;509:180–94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>. PMID: 32511971.
9. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. *Режим доступа*: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. [Дата доступа: 08.08.2020].
 10. Белокрыницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2015. 144 с.
 11. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии. Пер. с англ. под общ. ред. А.И. Воробьева. *М.: Практическая медицина*, 2011. 352 с. ISBN: 978-5-98811-199-3.
 12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2019. 672 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672>.
 13. Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:105. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>.
 14. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):501–3. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.005>. PMID: 29907538.
 15. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
 16. Dashraath P., Wong J.L., Lim M.X. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521–31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>. PMID: 32217113.
 17. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавирусов. Под ред. А.Г. Чучалина. *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2020. 112 с.
 18. Perricone C., Bartoloni E., Bursi R. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020;68(4):213–24. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>. PMID: 32681497.
 19. Lazarian G., Quinquenel A., Bellal M. et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190(1):29–31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>. PMID: 32374906.
 20. Lopez C., Kim J., Pandey A. et al. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2020;190(1):31–2. <https://doi.org/10.1111/bjh.16786>. PMID: 32369626.
 21. Capes A., Bailly S., Hantson P. et al. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1679–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04137-9>. PMID: 32542444.
 22. Dewaele K., Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;135(25):2323. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006505>. PMID: 3255613.
 23. Mendy A., Apewokin S., Wells A.A., Morrow A.L. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020 Jun 27:2020.06.25.20137323. <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323>. Preprint. PMID: 32607513.
 24. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2015. 776 с.
 25. Takhar A. Pernicious anaemia: switch to oral B12 supplementation to reduce risk of covid-19 transmission. *BMJ*. 2020;369:m2383. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2383>. PMID: 32554629.
 26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. 03.06.2020. *Минздрав РФ*, 2020. 166 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A_Covid-19_v7.pdf. [Дата доступа: 08.08.2020].
 27. Bolondi G., Russo E., Gamberini E. et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>. PMID: 32605582.
 28. Zhao K., Huang J., Dai D. et al. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>. PMID: 32661499.
 29. Shah A., Frost J.N., Aaron L. et al. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):320. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03051-w>. PMID: 32517773.
 30. Bonetti G., Manelli F., Patroni A. et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1100–5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0459>. PMID: 32573995.
 31. Cai S.H., Liao W., Chen S.W. et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):80. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00703-5>. PMID: 32600411.
 32. Chowdhury S.F., Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00306>. PMID: 32582745.
 33. D'Amico F., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Oral iron for IBD patients: lessons learned at time of COVID-19 pandemic. *J Clin Med*. 2020;9(5):1536. <https://doi.org/10.3390/jcm9051536>. PMID: 32438763.
 34. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(7):567–71. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123>. PMID: 32141280.
 35. Wu G., Yang P., Xie Y. et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an International Multicenter Study. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001104. <https://doi.org/10.1183/13993003.01104-2020>. PMID: 32616597.
 36. Lagadinou M., Salomou E.E., Zareifopoulos N. et al. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Infez Med*. 2020;28(suppl 1):89–95. PMID: 32532944.
 37. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63>.
 38. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(2):274. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
 39. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(2):319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
 40. Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиян 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(23):10–23.
 41. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020;10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>. PMID: 32509258.
 42. Громова О.А. Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):125–33. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031125>.
 43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по COVID-19 и белков противовирусной защиты протейома человека. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2020;(1):9–25.
 44. Назаренко О.А., Громова О.А., Демидов В.И. и др. Сравнительная оценка хронической перегрузки железом при применении препаратов железа в субтоксических дозах. *Терапия*. 2016;(6):82–8.
 45. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. *Земский врач*. 2010;(2):39–44.
 46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. и др. Об использовании многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов для профилактики железодефицитной анемии у беременных. *Медицинский алфавит*. 2018;2(13):6–19.
 47. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Метаанализ

клинических исследований по применению fumarate железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология*. 2015;17(5):3–10.

References:

- Poon L.C., Yang H., Dumont S. et al. ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):848–62. <https://doi.org/10.1002/uog.22061>.
- Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):700–8. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>. PMID: 32160345.
- Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>. PMID: 32244166.
- Liu H., Liu F., Li J. et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*. 2020;80(5):e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>. PMID: 32171865.
- Yang Z., Wang M., Zhu Z., Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Apr 30:1–4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759541>. PMID: 32354293. [Online ahead of print].
- Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>. PMID: 15295381.
- Koumoutsea E.V., Vivanti A.J., Shehata N. et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1648–52. <https://doi.org/10.1111/jth.14856>. PMID: 32302459.
- Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;509:180–94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>. PMID: 32511971.
- Health status of pregnant women, parturients, puerperants and newborns. [Sostoyaniye zdorov'ya beremennyh, rozhenic, rodil'nic i novorozhdennyh]. (In Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. [Accessed: 08.08.2020].
- Belokrinitskaya T.E., Shapovalov K.G. Influenza and pregnancy. [Gripp i beremennost']. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2015. 144 s. (In Russ.).
- Sisla B. Guidelines for laboratory hematology. [Rukovodstvo po laboratornoj gematologii. Per. s angl. pod obshch. red. A.I. Vorob'eva]. *Moskva: Prakticheskaya medicina*, 2011. 352 s. (In Russ.). ISBN: 978-5-98811-199-3.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and Reproductive Health. Guideline. [Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2019. 672 s. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672>.
- Alserahi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:105. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>.
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):501–3. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.005>. PMID: 29907538.
- Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
- Dashraath P., Wong J.L., Lim M.X. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521–31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>. PMID: 32217113.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. Micronutrients against coronaviruses. Ed. A.G. Chuchalin. [Mikronutrienty protiv koronavirusov. Pod red. A.G. Chuchalina]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2020. 112 s. (In Russ.).
- Perricone C., Bartoloni E., Bursi R. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020;68(4):213–24. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>. PMID: 32681497.
- Lazarian G., Quinquenel A., Bellal M. et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190(1):29–31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>. PMID: 32374906.
- Lopez C., Kim J., Pandey A. et al. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2020;190(1):31–2. <https://doi.org/10.1111/bjh.16786>. PMID: 32369626.
- Capes A., Bailly S., Hantson P. et al. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1679–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04137-9>. PMID: 32542444.
- Dewaele K., Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;135(25):2323. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060505>. PMID: 3255613.
- Mendy A., Apewokin S., Wells A.A., Morrow A.L. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020 Jun 27:2020.06.25.20137323. <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323>. Preprint. PMID: 32607513.
- Hematology: national guidelines. Ed. O.A. Rukavitsyna. [Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. O.A. Rukavitsyna]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2015. 776 s. (In Russ.).
- Takhar A. Pernicious anaemia: switch to oral B12 supplementation to reduce risk of covid-19 transmission. *BMJ*. 2020;369:m2383. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2383>. PMID: 32554629.
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. 03.06.2020. [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7. 03.06.2020]. *Minzdrav RF*, 2020. 166 s. (In Russ.). Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Accessed: 08.08.2020].
- Bolondi G., Russo E., Gamberini E. et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>. PMID: 32605582.
- Zhao K., Huang J., Dai D. et al S. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>. PMID: 32661499.
- Shah A., Frost J.N., Aaron L. et alH. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):320. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03051-w>. PMID: 32517773.
- Bonetti G., Manelli F., Patroni A. et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1100–5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0459>. PMID: 32573995.
- Cai S.H., Liao W., Chen S.W. et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):80. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00703-5>. PMID: 32600411.
- Chowdhury S.F., Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00306>. PMID: 32582745.
- D'Amico F., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Oral iron for IBD patients: lessons learned at time of COVID-19 pandemic. *J Clin Med*. 2020;9(5):1536. <https://doi.org/10.3390/jcm9051536>. PMID: 32438763.
- Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(7):567–71. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123>. PMID: 32141280.
- Wu G., Yang P., Xie Y. et al. Development of a clinical decision support

- system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an International Multicenter Study. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001104. <https://doi.org/10.1183/13993003.01104-2020>. PMID: 32616597.
36. Lagadinou M., Salomou E.E., Zareifopoulos N. et al. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Infez Med*. 2020;28(suppl 1):89–95. PMID: 32532944.
 37. Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennek) for the treatment of COVID-19. [Effektivnost' i bezopasnost' polipeptidnogo preparata (Laennek) v terapii COVID-19]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;(6):55–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63>.
 38. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(2):274. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
 39. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23(2):319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
 40. Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V. et al. Interrelation between magnesium status and risk of somatic diseases in women aged 18–45 years old in Russia: the method of database mining. [Analiz vzaimosvyazi mezhdru obespechennost'yu magniemi i riskom somaticheskikh zabolevanij u rossiyanok 18–45 let metodami intellektual'nogo analiza dannyh]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;(23):10–23. (In Russ.).
 41. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020;10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>. PMID: 32509258.
 42. Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. [Vazhnost' cinka dlya podderzhaniya aktivnosti belkov vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta: analiz publikacij, posvyashchennyh COVID-19]. *Profilakticheskaya medicina*. 2020;23(3):125–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023031125>.
 43. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uchaykin V.F. Micronutrients supporting congenital immunity against coronavirus: results of a systematic computer analysis of publications on COVID-19 and antiviral proteins of the human proteome. [Mikronutrienty, podderzhivayushchie vrozhdennyj immunitet protiv koronavirusov: rezul'taty sistematicheskogo komp'yuternogo analiza publikacij po COVID-19 i belkov protivovirusnoj zashchity proteoma cheloveka]. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2020;(1):9–25. (In Russ.).
 44. Nazarenko O.A., Gromova O.A., Demidov V.I. et al. Comparative evaluation of chronic iron overload in the application of iron preparations in the sub-toxic doses. [Sravnitel'naya ocenka hronicheskoy peregruzki zhelezom pri primenenii preparatov zheleza v subtoksicheskikh dozah]. *Terapiya*. 2016;6(10):82–8. (In Russ.).
 45. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhidis A.K. Undesirable effects of ferrous sulfate in obstetric, pediatric and therapeutic practice. [Nezhelatel'nye efekty sul'fata zheleza v akusherskoj, pediatricheskoj i terapevticheskoy praktike]. *Zemskij vrach*. 2010;(2):39–44. (In Russ.).
 46. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. On use of multicomponent vitamin-mineral complexes for prevention of iron deficiency anemia in pregnant women. [Ob ispol'zovanii mnogokomponentnyh vitaminno-mineral'nyh kompleksov dlya profilaktiki zhelezodeficitnoy anemii u beremennyh]. *Medicinskij alfavit*. 2018;2(13):6–19. (In Russ.).
 47. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. [Metaanaliz klinicheskikh issledovanij po primeneniyu fumarata zheleza s cel'yu profilaktiki i terapii zhelezodeficitnoy anemii u beremennyh]. *Ginekologiya*. 2015;17(5):3–10. (In Russ.).
 48. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1–29. PMID: 9563847.

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

Шаповалова Юлия Олеговна – врач акушер-гинеколог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-1216>.

Курцер Марк Аркадьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; генеральный директор ГК «Мать и дитя», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>.

About the authors:

Olga A. Gromova – MD, Dr Sci Med, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Researcher ID: J-4946-2017. Author ID: 94901. WOS ID: J-4946-2017.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Chemistry), PhD in Applied Mathematics, Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. Researcher ID: C-7683-2018. Author ID: 54104. WOS ID: C-7683-2018.

Yuliya O. Shapovalova – MD, Obstetrician-Gynecologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-1216>.

Mark A. Kurtser – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; General Director of MD Medical Group; Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Alexander G. Chuchalin – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>.