

Нарушение обмена железа — универсальный патогенетический фактор в поражении органов и систем при COVID-19

И.А. Шикалова¹✉, И.А. Вознюк^{1,3}, А.Н. Лодягин¹, Б.В. Батоцыренов¹, Н.В. Тимофеева², Л.П. Пивоварова¹, И.В. Осипова¹, И.А. Поляков², О.Б. Арискина¹, А.Н. Борисенко², Г.А. Рысев¹

Отдел клинической токсикологии

¹ ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
Российская Федерация, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А

² ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»

Российская Федерация, 196602, Санкт-Петербург, Пушкин, Госпитальная ул., д. 7/2, лит. А

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37

✉ Контактная информация: Шикалова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Email: shikalova@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вопрос патогенеза COVID-19 остается одним из самых актуальных. В литературе обсуждается роль железа в качестве фактора, поддерживающего воспалительные процессы, гиперкоагуляцию и кризис микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление изменений показателей обмена железа у больных с тяжелым течением COVID-19 и гиперферритинемией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании использованы контент-анализ имеющихся научных публикаций и собственные наблюдения за особенностями клинической картины и лабораторных параметров у пациентов с тяжелым течением COVID-19, имевших гиперферритинемию в период наибольших проявлений заболевания. Основная группа состояла из 30 пациентов, госпитализированных в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» с диагнозом «COVID-19, двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение» и гиперферритинемией. Диагноз новой коронавирусной инфекции подтверждался визуализацией двустороннего вирусного поражения легких при компьютерной томографии грудной клетки, положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 и наличием иммуноглобулинов к SARS-CoV-2. Группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев. В работе дана оценка биохимических показателей обмена железа, фибринолиза и маркеров воспаления. Изменения, связанные с нарушением обмена железа, оценивали по уровню сывороточного железа, трансферрина, суточной и индуцированной экскреции железа с мочой. Статистическую обработку осуществляли с помощью непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с тяжелым течением COVID-19 и гиперферритинемией отмечались статистически значимые признаки нарушения метаболизма железа, воспаления и фибринолиза — снижение уровня сывороточного трансферрина ($p < 0,001$), железа ($p < 0,005$) и альбумина ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, повышение содержания в ней лейкоцитов ($p < 0,001$), нейтрофилов ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,005$), ИЛ-6 ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,005$), а также увеличение суточной ($p < 0,005$) и индуцированной экскреции железа с мочой ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в патогенезе тяжелого течения COVID-19 имеет место нарушение метаболизма железа и наличие свободной фракции железа. Появление свободного железа может быть вызвано повреждением клеток с высвобождением железа из цитохромов, миоглобина, гемоглобина либо нарушением процессов связывания железа с трансферрином, что может быть результатом изменения структуры белка или нарушением процесса окисления железа в трехвалентное состояние. При оценке степени вирусного влияния на организм следует учитывать и влияние различных регуляторов метаболизма железа, а также оценку уровня свободного, не связанного с трансферрином железа.

Ключевые слова:

новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, обмен железа, свободное железо, ферритин, трансферрин, NTBI, nontransferrin bound iron

Для цитирования

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):259–267. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-259-267>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
 ГФ — гиперферритинемия
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИЛ — интерлейкин
 ИФА — иммуноферментный анализ
 КОС — кислотно-основное состояние
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 BE — избыток оснований
 COVID — (*CoronaVirus Disease*) — коронавирусная инфекция
 СРБ — С-реактивный белок

D-димер — продукт распада фибрина в процессе растворения кровяных сгустков
 MCH — показатель среднего содержания гемоглобина в эритроцитах
 MCV — средний объем одного эритроцита
 NTBI — (*non transferrin bound iron*) — не связанное с трансферрином железо
 SARS-CoV-2 — (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) — представитель семейства коронавирусов

ВВЕДЕНИЕ

Успешность лечения любого заболевания определяется полнотой понимания всей цепи патологического процесса. Появившиеся в последнее время научные публикации указывают на вероятную связь тяжелого течения COVID-19 с нарушением метаболизма эндогенного железа. О высоком уровне сывороточного ферритина, физиологической функцией которого является депонирование (секвестрация) железа в тканях, было сообщено уже в первых публикациях, посвященных тяжелому течению COVID-19 [1]. G. Bolondi et al. помимо гиперферритинемии (ГФ) указали еще на ряд важных признаков, свидетельствующих об изменении обмена железа у тяжелых больных с COVID-19 — низкий уровень сывороточного железа, трансферрина и снижение насыщения трансферрина железом [2]. В других исследованиях было отмечено, что пациенты с тяжелой гипоксемией имеют значительно более низкий уровень сывороточного железа, а степень тяжести заболевания и летальность при COVID-19 тесно коррелируют с уровнем сывороточного железа [3, 4]. Также было установлено, что повышенные концентрации ферритина и гепсидина в сыворотке крови больных связаны с тяжестью COVID-19 [5]. Физиологическая роль гепсидина состоит в ингибировании экспорта железа из клеток в кровь, а синтез его индуцируется железом и цитокинами [6, 7].

Рассматривается несколько патофизиологических гипотез влияния SARS-CoV-2 на метаболизм железа. Одной из первых была гипотеза о вирус-индуцированной гемоглинопатии, вызванной вытеснением железа из молекулы гема, что приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови и объясняет выраженную гипоксию у больных [8]. Позже выдвинута теория о гепсидиноподобном действии SARS-CoV-2, основанная на отдаленном сходстве аминокислотных последовательностей между белком шипа коронавируса и гепсидином человека [9]. Гепсидиноподобное действие вируса может провоцировать нарушение метаболизма железа и приводить к гиперферритинемии.

В последнее время обсуждается роль трансферрина в развитии заболевания, в частности, его участие в коагулопатии, связанной с COVID-19 [10]. Трансферрин — это белок-носитель железа, который циркулирует в крови и доставляет железо в клетки посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза [11]. Важно отметить, что сродство железа к трансферрину очень высокое ($10^{23} M^{-1}$ при pH 7,4), но оно прогрессивно снижается с понижением pH среды. Установлено, что трансферрин усиливает ферментативную активность тромбина и XIIa фактора и блокирует инактивирующее действие антитромбина, оказывая прокоагулянтное действие [12]. Этот момент важен, так как в настоящее время тяжесть заболевания COVID-19 связывают

с тромбообразованием, механизмы которого пока до конца не известны. Хотя трансферрин не был включен в список белков, взаимодействующих с SARS-CoV-2, исследование его роли в патогенезе заболевания представляется целесообразным [13].

Особого внимания заслуживает изучение участия свободного железа в патогенезе COVID-19. Известно, что связывание (нейтрализация) свободного железа снижает выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6) и уменьшает проявления синдрома воспалительной реакции [14]. Свободное железо характеризуется высокой реакционной способностью и потенциально высокой токсичностью за счет образования активных форм кислорода [15]. Этот механизм может играть определенную роль при повреждении легких за счет высокой активности в них свободно-радикальных процессов. В норме защита легких от токсического действия железа обеспечивается многоуровневой системой, в которую входят трансферрин, лактоферрин, ферритин, белок-транспортёр железа в макрофагах (*Natural resistance-associated acrophage protein1 — Nramp1*), ферропортин. Нарушение целостности этой защиты вызывает тяжелое воспалительное повреждение легких [16]. Также железо оказывает многофакторное повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что свободное железо способствует усилению экспрессии молекул клеточной адгезии (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1 — VCAM-1, CD106*) в эндотелиальных клетках, что провоцирует дисфункцию микроциркуляторного сосудистого русла [17]. Железо может играть одну из ведущих ролей в гиперкоагуляции, обнаруживаемой у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Согласно концепции B. Lipinski (2013), свободное железо крови генерирует гидроксильные радикалы, превращающие циркулирующий фибриноген в нерастворимый фибриноподобный материал (или парафибрин), который полностью устойчив к ферментативному протеолизу. Парафибрин привлекает макрофаги, способствуя формированию воспалительного процесса [18]. Анализ многочисленных данных показал, что железо является фундаментальным фактором многих аспектов патологического тромбоза [19]. В эксперименте железо (Fe^{2+}) дозозависимо индуцирует агрегацию тромбоцитов [20]. Также железо может оказывать прямое кардиотоксическое действие за счет усиления продукции активных форм кислорода, изменения мембранного потенциала митохондрий и нарушения цитозольной динамики кальция [21–23].

Обзор имеющихся литературных данных показал актуальность исследования обмена железа у пациентов с тяжелой формой COVID-19, что в дальнейшем может определить совершенствование терапевтического подхода.

Материалом настоящего исследования послужили данные обследования 30 больных, госпитализированных в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» с диагнозом «COVID-19, двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение», у которых было зарегистрировано повышение уровня ферритина в крови. Диагноз подтверждался визуализацией двусторонней вирусной пневмонии при компьютерной томографии легких. У 12 пациентов из 30 был положительный ПЦР-тест на наличие рибонуклеиновых кислот SARS-CoV-2, у 25 пациентов были выявлены антитела к SARS-CoV-2 классов IgM и IgG. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. У 6 пациентов из группы исследования и у 6 добровольцев определяли суточную экскрецию железа с мочой. У 6 пациентов из группы исследования определяли индуцированную суточную экскрецию железа с мочой после внутримышечного введения 500 мг дефероксамина.

У всех больных исследовали: гематологические показатели – содержание в крови гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов (*System XN1000, System Corporation, Япония*), биохимические показатели – сывороточное железо, альбумин, трансферрин, С-реактивный белок (СРБ) (*Cobas c501, Roche Diagnostics, Швейцария*); показатели газового и кислотно-основного состояния крови (КОС) (*Cobas b221, Roche Diagnostics, Швейцария*); содержание фибриногена (*Sta Compact, Stago Diagnostica, Франция*); концентрации ИЛ-6, D-димера (АО «Вектор-Бест», Россия), ферритина (ООО «Компания Алкор Био», Россия) в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (*ELx800, BioTek Instruments, США*). Антитела классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 определяли полуколичественным методом и оценивали по коэффициенту позитивности согласно инструкции к набору «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-Бест» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия). Концентрацию железа определяли также в моче, собранной в течение 24 часов, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (*Agilent 6850 Ser. II, США*).

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов *Microsoft Excel* и *Statistica 10*. Был выполнен расчет элементарных статистических показателей (*Me [25%; 75%]*). Для оценки статистической значимости отличий независимых выборок использовали непараметрические критерии. Различия между признаками признавали статистически значимыми при доверительном уровне $p < 0,05$.

Цель исследования – выявить изменения показателей обмена железа у больных с тяжелым течением COVID-19 и ГФ.

Исходя из цели исследования, были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать клинические и лабораторные показатели воспаления, коагуляции и обмена железа у больных с тяжелым течением COVID-19 и ГФ.
2. Оценить суточную экскрецию железа с мочой и индуцированную суточную экскрецию железа с мочой у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и ГФ.
3. Определить основные направления дальнейшего исследования нарушений обмена железа как фактора патогенеза COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все включенные в исследование пациенты (18 мужчин, 12 женщин) были госпитализированы в экстренном порядке. Возраст больных составил 65 [58,3; 69,8] лет. Основные жалобы при поступлении: длительно сохраняющееся повышение температуры более 38°C, слабость, сухой кашель, отсутствие эффекта от лечения в течение 6 [5; 7] суток. При поступлении в стационар отмечали снижение сатурации кислорода крови до 90 [82; 93,5] %. При проведении компьютерной томографии у всех пациентов была диагностирована пневмония с объемом поражения легких от 35% до 95%. На 10-е [6; 12,5] сутки болезни отмечали прогрессирование дыхательной недостаточности и снижение сатурации кислорода крови до 75 [52,5; 80]%, в связи с чем пациенты были переведены в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Лечение проводили в соответствии с протоколами Временных методических рекомендаций, утвержденными МЗ РФ. Смертельный исход констатировали у 19 больных (63,3%). Основные клинические и лабораторные данные пациентов представлены в табл. 1.

На момент исследования всем пациентам проводили респираторную поддержку под контролем газового и КОС артериальной крови: у 6 пациентов искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли в режиме SIMV-PC с FiO₂ от 90% до 100%, 24 пациентам проводили неинвазивную ИВЛ с FiO₂ от 40% до 100%. Тяжелое поражение легких подтверждалось низкими значениями индекса оксигенации – 93,6 [70,9; 119]. При оценке параметров системной гемодинамики пациентов отмечали тенденцию к гипертензии: среднее артериальное давление (АД) пациентов составляло 94,3 [81,3; 106] мм рт.ст. (табл. 2).

У всех пациентов наблюдали нейтрофильный лейкоцитоз и выраженную лимфоцитопению. Показатели красной крови и количество тромбоцитов у пациентов не отличались от значений контрольной группы (табл. 3).

Высокий уровень ферритина у больных сопровождался существенным снижением содержания в сыворотке крови трансферрина, альбумина и железа. Одновременно для пациентов было характерно значительное повышение содержания в ней СРБ и ИЛ-6. В крови пациентов зафиксировано значительное повышение концентрации D-димера и умеренное – фибриногена (табл. 4).

Железо в моче определяли у пациентов без азотемии, гематурии, протеинурии и гемоглобинурии (табл. 5). Так как выведение железа с мочой значительно изменяется в течение суток, было решено оценивать суточную экскрецию железа. В норме с мочой выводится небольшое количество железа – 100–300 мкг/сут [24]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 и ГФ суточная экскреция железа с мочой была значительно увеличена и составила 650 [452; 798] мкг/сут, что было статистически значимо выше значений контрольной группы ($p = 0,004$). Суточная индуцированная дефероксамином экскреция железа с мочой у пациентов составила 1962 [1232; 2568] мкг/сут. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что у здоровых людей суточная экскреция железа после введения дефероксамина составляла в среднем 800 мкг/сут [25,

26]. Известно, что дефероксамин связывает железо, образуя стабильное нетоксичное соединение фероксамин, которое выводится почками. Важно отметить, что дефероксамин хелатирует только свободное железо в крови и в тканях, не оказывая влияния на железо

трансферрина, гемоглобина и цитохромов [27]. В связи с этим повышение содержания железа в моче после введения дефероксамина может свидетельствовать о наличии свободного железа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и ГФ.

Таблица 1

Демографические и клинические показатели пациентов с тяжелым течением COVID-19 и гиперферритинемией (n=30)

Table 1

Demographic and clinical indicators of patients with severe course of COVID-19 and hyperferritinemia (n=30)

Показатель	Группа исследования
Возраст, лет	65 [58,3; 69,8]
Пол, муж./жен.	18/12
Период амбулаторного лечения, сут	6 [5; 7]
SpO ₂ при поступлении в стационар, %	90 [80; 93,5]
SpO ₂ при переводе в ОРИТ, % (без кислородотерапии)	76 [71; 80]
Поражение легких, %	75 [52,5; 80]
Смертельный исход, n (%)	19 (63,3)

Примечания: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]), ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
Notes: the data in the table are presented as a median, 1st, 3rd quartile (Me [25%; 75%])
ОРИТ – resuscitation and intensive therapy unit

Таблица 3

Гематологические показатели крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 и гиперферритинемией (n=30)

Table 3

Hematological blood counts in patients with severe course of COVID-19 and hyperferritinemia (n=30)

Показатель	Группа исследования (n=20)	Контрольная группа (n=10)	P-ур.
Эритроциты, ×10 ¹² /л, абс.	4,65 [4,3; 4,88]	4,68 [4,5; 4,79]	0,247
Гемоглобин, г/л	143,5 [122; 151]	136,5 [127,7; 143,7]	0,649
MCV, fl	93,2 [91,1; 94,7]	88,4 [86,3; 92,1]	0,507
MCH, pg	30,5 [30,2; 31,3]	28,4 [27,5; 29,5]	0,085
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, абс.	14,4 [11,6; 16,4]*	5,7 [4,9; 6,3]	0,000
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л, абс.	12,9 [10,1; 14,5]*	3,2 [2,5; 4,1]	0,000
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л, абс.	0,53 [0,39; 0,91]*	2,0 [1,4; 2,5]	0,000
Моноциты, ×10 ⁹ /л, абс.	0,61 [0,4; 0,76]	0,48 [0,28; 0,66]	0,152
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, абс.	291,5 [262; 347]	267 [203; 286]	0,609

Примечания: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [25%; 75%]); межгрупповые отличия: * – p<0,001. MCV – средний объем одного эритроцита; MCH – показатель среднего содержания гемоглобина в эритроцитах
Note: the data in the table are presented as a median, 1st, 3rd quartile (Me [25%; 75%]); intergroup differences: * – p<0.001. MCV – mean corpuscular volume

Таблица 5

Сравнительный анализ суточной экскреции железа с мочой пациентов с COVID-19 и гиперферритинемией и группы сравнения

Table 5

Comparative analysis of daily urinary iron excretion in patients with COVID-19 and hyperferritinemia and comparison groups

	Пациенты с COVID-19 и ГФ, которым оценивали суточную экскрецию железа с мочой (n=6)	Пациенты с COVID-19 и ГФ, которым оценивали индуцированную суточную экскрецию железа с мочой (n=6)	Контрольная группа – здоровые добровольцы, которым оценивали суточную экскрецию железа с мочой (n=6)
Железо в моче, мкг/сут	650 [452; 798]#	1962 [1232; 2568]##	168 [128; 228]
Микроальбуминурия, мг/л	55 [10; 150]	55 [15; 132]	40 [30; 100]
Эритроциты в моче, ед.	0–3	0–3	0–3
Креатинин крови	61,5 [59,3; 69]	76,3 [64,3; 81,9]	67,5 [53,3; 80]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [25%; 75%]); отличие от контрольной группы: # – p=0,004; ## – p=0,000
Notes: the data in the table are presented as a median, 1st, 3rd quartile (Me [25%; 75%]); difference with control group: # – p=0.004; ## – p=0.000

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели пациентов на момент проведения исследования (n=30)

Table 2

Clinical indicators of patients during the study (n=30)

Показатель	Значение	Норма
Пuls, уд./мин	85,5 [71,3; 101]	70–90
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	94,3 [81,3; 106]	80–90
Индекс оксигенации	93,6 [70,9; 119]	350–450
pH	7,37 [7,34; 7,4]	7,35–7,45
pCO ₂ , мм рт.ст.	35,2 [31; 38,5]	32–45
pO ₂ , мм рт.ст.	81,7 [62,6; 90]	80–100
BE (избыток оснований)	-5,1 [-6,6; -2,3]	±2,0
FiO ₂ , %	86,2 [54,6; 96]	21

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [25%; 75%])
Note: the data in the table are presented as a median, 1st, 3rd quartile (Me [25%; 75%])

Таблица 4

Биохимические и коагулологические показатели крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 и гиперферритинемией (n=30)

Table 4

Biochemical and coagulologic blood parameters in patients with severe course of COVID-19 and hyperferritinemia (n=30)

Показатель	Группа исследования (n=30)	Контрольная группа (n=20)	P-ур.
Ферритин, нг/мл	1263 [718; 1663]**	31,6 [26,6; 49,3]	0,000
Альбумин, г/л	30,8 [28,9; 34,5]**	45,3 [43,63; 48,27]	0,000
Трансферрин, г/л	1,38 [1,17; 1,58]**	2,59 [2,39; 2,64]	0,000
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,23 [9,2; 16,23]*	15,9 [14,2; 18,2]	0,046
СРБ, мг/л	40,9 [25,84; 66]*	1,79 [1; 2,33]	0,002
ИЛ-6, пг/мл	216 [113; 404]**	1,3 [0,2; 2,4]	0,000
Фибриноген, г/л	4,9 [3,3; 8,3]	3,8 [3,6; 4,2]	0,043
D-димер, нг/мл	1110 [353; 12672]*	87,7 [48,1; 116,7]	0,031

Примечания: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [25%; 75%]); межгрупповые отличия: * – p<0,05; ** – p<0,01. СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6
Notes: the data in the table are presented as a median, 1st, 3rd quartile (Me [25%; 75%]); intergroup differences: * – p<0.05; ** – p<0.01. СРБ – C-reactive protein; ИЛ-6 – interleukin-6

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ГФ у больных с тяжелым течением COVID-19 сопровождалась снижением сывороточного уровня трансферрина и альбумина, что может быть связано с нарушением белково-синтетической функции печени. Повышенная экскреция железа с мочой после введения дефероксамина указывала на наличие в крови пациентов легко мобилизуемого свободного железа, которое может быть триггером мультиорганного поражения при тяжелом течении COVID-19. Повышенные уровни СРБ, ИЛ-6, D-димера и лимфоцитопения в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом свидетельствовали о выраженном воспалительном процессе, тромбообразовании и фибринолизе у таких пациентов. Анализ научных данных показал, что свободное железо является фундаментальным фактором воспалительного процесса и патологического тромбообразования, это позволяет сделать предположение об активном участии свободного железа в патогенезе тяжелого течения COVID-19 [28].

Рассматривая патофизиологические процессы, лежащие в основе появления свободного железа при COVID-19, можно высказать несколько гипотез. Первая гипотеза основывается на механизмах альтерации — высвобождение железа из клеток, поврежденных вирусной частицей. При этом содержимое цитоплазмы и органелл поступает в межклеточный матрикс, где подвергается фагоцитозу и разрушению специфическими ферментами, например, протеазами. После этого железо оказывается в межклеточном матриксе, если речь идет о ткани, или в плазме крови, если речь идет об эндотелиоцитах или эритроцитах. Кроме того, в любой клетке организма содержится достаточное количество железа цитохромов, которое также может высвободиться в цепочке «вирус-матрикс-протеаза». В результате возникает «цепная реакция», а именно: вирусная частица приводит к разрушению клетки с высвобождением железа, которое, являясь, по сути, «вторичным радикалом» и обладая мощными окислительными свойствами, вызывает дальнейшее лавинообразное разрушение клеточных мембран. В этом случае основным защитным механизмом является связывание свободного железа с трансферрином. Возникает гипотеза второго *modus operandi* вируса SARS-CoV-2 — повреждение белка трансферрина либо гена трансферрина. Учитывая, что повреждение отдельного белка вирусом невозможно, наиболее вероятной является теория нарушения синтеза белка. Можно предположить, что SARS-CoV-2 внедряет частицу своего генетического материала в геном гепатоцита

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Henry BM, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028. PMID: 32286245 <http://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Meca MCC, Brogi 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. PMID: 32605582 <http://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>
- Shah A, Frost JN, Aaron L, Donovan K, Drakesmith H. Systemic hypoferrinemia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):320. PMID: 32517773 <http://doi.org/10.1186/s13054-020-03051-w>
- 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;7(7):ofaa250. PMID: 32661499 <http://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250> eCollection 2020 Jul.
- Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased Serum Levels of Heparin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926178. PMID: 32978363 <http://doi.org/10.12659/MSM.926178>
- Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7811–7819. PMID: 11115132 <http://doi.org/10.1074/jbc.M008923200>
- Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol.* 2014;5:152. PMID: 25076907 <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00152> eCollection 2014.
- Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv* 2020. Preprint. <http://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v4> Corpus ID: 214621531
- Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biol*

ответственного за репликацию гена трансферрина. Меняется структура гена — меняется структура белка. Дефектный трансферрин не связывает молекулу железа, и вторичные свободные радикалы продолжают разрушать клеточные мембраны. Помимо этого, препятствовать процессу включения железа в трансферрин может нарушение регуляции ионного состояния железа — окисления Fe²⁺ в Fe³⁺, процесса, регулируемого ферроксидазой крови — церулоплазмином. Так или иначе, данные гипотезы требуют дальнейшего детального изучения с междисциплинарным подходом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило изменение нескольких показателей обмена железа у пациентов с COVID-19, которые подтверждают высокую вероятность участия свободного железа в патогенезе тяжелого течения COVID-19. Сопоставление имеющихся литературных данных о токсическом действии свободного железа с картиной тяжелого течения COVID-19 позволяет высказать предположение о схожести данных патологических процессов. Ряд авторов рассматривают применение железосвязывающей терапии в качестве перспективного компонента профилактики и интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 [29–31].

Появление свободного железа в крови или тканях могло быть вызвано повреждением клеток с высвобождением железа из цитохромов, миоглобина, гемоглобина либо нарушением процессов связывания железа с трансферрином, что, возможно, связано с изменением структуры белка или нарушением процесса перевода иона железа в трехвалентное состояние.

При оценке степени вирусного влияния на обмен железа следует учитывать влияние различных регуляторов — гепсидина, церулоплазмина, железо-регулирующих белков (*IRE-BP*), переносчиков двухвалентного металла (*DMT1*), гефестина, ферропортина, а также рецепторов трансферрина (*sTfR*) и уровня свободного, не связанного с трансферрином железа (*NTBI* — *non transferrin bound iron*).

ВЫВОДЫ

В патогенезе тяжелого течения COVID-19 имеет место нарушение метаболизма железа, что подтверждается наличием гиперферритинемии (1263 [718; 1663] нг/мл; $p < 0,01$), гипотрансферринемии (1,38 [1,17; 1,58] г/л; $p < 0,01$), снижением уровня сывороточного железа (14,23 [9,2; 16,23] мкмоль/л; $p < 0,05$) и повышенной экскрецией железа с мочой (650 [452; 798] мкг/сут; $p < 0,01$). Высокие значения индуцированной экскреции железа с мочой, вероятнее всего, обусловлены наличием свободного железа в крови или тканях.

- Direct. 2020;15(1):19. PMID: 33066821 <http://doi.org/10.1186/s13062-020-00275-2>
10. McLaughlin K, Bechtel M, Bojkova D, Münch C, Ciesek S, Wass M, et al. COVID-19-Related Coagulopathy-Is Transferrin a Missing Link? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):539. PMID: 32751741 <http://doi.org/10.3390/diagnostics10080539>
 11. Luck A, Mason A. Transferrin-mediated cellular iron delivery. *Curr Top Membr*. 2012;69:3–35. PMID: 23046645 <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-394390-3.00001-X>
 12. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res*. 2020;30(2):119–132. PMID: 31811276 <http://doi.org/10.1038/s41422-019-0260-6>
 13. Gordon D, Jang G, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459–468. PMID: 32353859 <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
 14. Vlahakos D, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Siasiakou S, Kakkamanis L, Degiannis D, et al. Deferoxamine attenuates lipid peroxidation, blocks interleukin-6 production, ameliorates sepsis inflammatory response syndrome, and confers renoprotection after acute hepatic ischemia in pigs. *Artif Organs*. 2012;36(4):400–408. PMID: 22187937 <http://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2011.01385.x>
 15. Конькова Т.В., Катаевич А.М., Гуриков П.А., Рысев А.П., Меньшутина Н.В. Гетерогенные катализаторы Фентона на основе мезопористых силикагелей, полученные сушкой в среде сверхкритического диоксида углерода. *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. 2012;8(4):29–35.
 16. Kim J, Wessling-Resnick M. The Role of Iron Metabolism in Lung Inflammation and Injury. *J Allergy Ther*. 2012;3(Suppl 4):004. PMID: 29226014 <http://doi.org/10.4172/2155-6121.S4-004>
 17. Koo S, Casper K, Otto K, Gira A, Swerlick R. Iron chelators inhibit VCAM-1 expression in human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):871–879. PMID: 12713595 <http://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12144.x>
 18. Lipinski B, Pretorius E. Iron-induced fibrin in cardiovascular disease. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10(3):269–274. PMID: 23721262 <http://doi.org/10.2174/15672026113109990016>
 19. Gill D, Brewer C, Monori G, Trégouët D, Franceschini N, Giambartolomei C. Effects of Genetically Determined Iron Status on Risk of Venous Thromboembolism and Carotid Atherosclerotic Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012994 PMID: 31310728 <http://doi.org/10.1161/JAHA.119.012994>
 20. Praticó D, Pasin M, Barry O, Ghiselli A, Sabatino G, Giuliano L, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation*. 1999;99(24):3118–3124. PMID: 10377074 <http://doi.org/10.1161/01.cir.99.24.3118>
 21. Gordán R, Fefelova N, Gwathmey J, Xie L. Iron Overload, Oxidative Stress and Calcium Mishandling in Cardiomyocytes: Role of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):758. PMID: 32824344 <http://doi.org/10.3390/antiox9080758>
 22. Gordán R, Wongjaikam S, Gwathmey J, Chattipakorn N, Chattipakorn S, Xie L. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):801–816. PMID: 29675595 <http://doi.org/10.1007/s10741-018-9700-5>
 23. Савицько А.А., Лагутеева Н.Е., Теплякова Е.Д., Шестопалов А.В. Роль нарушения метаболизма железа в развитии нарушений ритма и проводимости у детей с острым лейкозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2015;3(3):94–100.
 24. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
 25. Bannerman R, Callender S, Williams D. Effect of Desferrioxamine and D.T.P.A. in Iron Overload. *Br Med J*. 1962;2(5319):1573–1577. PMID: 20789564 <http://doi.org/10.1136/bmj.2.5319.1573>
 26. Balcerzak S, Westerman M, Heinle E, Taylor F. Measurement of iron stores using deferoxamine. *Ann Intern Med*. 1968;68(3):518–525. PMID: 5643675 <http://doi.org/10.7326/0003-4819-68-3-518>
 27. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1503-1513.
 28. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*. 2020;97:303–305. PMID: 32497811 <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
 29. Vlahakos V, Marathias K, Arkadopoulos N, Vlahakos D. Hyperferritinemia in patients with COVID-19: An opportunity for iron chelation? *Artif Organs*. 2021;45(2):163–167. PMID: 32882061 <https://doi.org/10.1111/aor.13812>
 30. Liu W, Zhang Sh, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020 Apr 20:1–7. PMID: 32318324 <http://doi.org/10.1007/s40588-020-00140-w> Online ahead of print.
 31. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):25–30. <http://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>

REFERENCES

1. Henry BM, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–1028. PMID: 32286245 <http://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
2. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Meca MCC, Brogi 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. PMID: 32605582 <http://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>
3. Shah A, Frost JN, Aaron L, Donovan K, Drakesmith H. Systemic hypoferrinemia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):320. PMID: 32517773 <http://doi.org/10.1186/s13054-020-03051-w>
4. 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;7(7):ofaa250. PMID: 32661499 <http://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250> eCollection 2020 Jul.
5. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926178. PMID: 32978363 <http://doi.org/10.12659/MSM.926178>
6. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811–7819. PMID: 11115132 <http://doi.org/10.1074/jbc.M008923200>
7. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*. 2014;5:152. PMID: 25076907 <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00152> eCollection 2014.
8. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. Preprint. <http://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v4> Corpus ID: 214621531
9. Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biol Direct*. 2020;15(1):19. PMID: 33066821 <http://doi.org/10.1186/s13062-020-00275-2>
10. McLaughlin K, Bechtel M, Bojkova D, Münch C, Ciesek S, Wass M, et al. COVID-19-Related Coagulopathy-Is Transferrin a Missing Link? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):539. PMID: 32751741 <http://doi.org/10.3390/diagnostics10080539>
11. Luck A, Mason A. Transferrin-mediated cellular iron delivery. *Curr Top Membr*. 2012;69:3–35. PMID: 23046645 <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-394390-3.00001-X>
12. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res*. 2020;30(2):119–132. PMID: 31811276 <http://doi.org/10.1038/s41422-019-0260-6>
13. Gordon D, Jang G, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459–468. PMID: 32353859 <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
14. Vlahakos D, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Siasiakou S, Kakkamanis L, Degiannis D, et al. Deferoxamine attenuates lipid peroxidation, blocks interleukin-6 production, ameliorates sepsis inflammatory response syndrome, and confers renoprotection after acute hepatic ischemia in pigs. *Artif Organs*. 2012;36(4):400–408. PMID: 22187937 <http://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2011.01385.x>
15. Конькова Т.В., Катаевич А.М., Гуриков П.А., Рысев А.П., Меньшутина Н.В. Гетерогенные фентон катализаторы на основе мезопористых силикагелей, полученных сушкой в среде сверхкритического диоксида углерода. *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. 2012;8(4):29–35. (in Russ.)
16. Kim J, Wessling-Resnick M. The Role of Iron Metabolism in Lung Inflammation and Injury. *J Allergy Ther*. 2012;3(Suppl 4):004. PMID: 29226014 <http://doi.org/10.4172/2155-6121.S4-004>
17. Koo S, Casper K, Otto K, Gira A, Swerlick R. Iron chelators inhibit VCAM-1 expression in human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):871–879. PMID: 12713595 <http://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12144.x>
18. Lipinski B, Pretorius E. Iron-induced fibrin in cardiovascular disease. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10(3):269–274. PMID: 23721262 <http://doi.org/10.2174/15672026113109990016>
19. Gill D, Brewer C, Monori G, Trégouët D, Franceschini N, Giambartolomei C. Effects of Genetically Determined Iron Status on Risk of Venous Thromboembolism and Carotid Atherosclerotic Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012994 PMID: 31310728 <http://doi.org/10.1161/JAHA.119.012994>

20. Praticó D, Pasin M, Barry O, Ghiselli A, Sabatino G, Iuliano L, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation*. 1999;99(24):3118–3124. PMID: 10377074 <http://doi.org/10.1161/01.cir.99.24.3118>
21. Gordan R, Fefelova N, Gwathmey J, Xie L. Iron Overload, Oxidative Stress and Calcium Mishandling in Cardiomyocytes: Role of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):758. PMID: 32824344 <http://doi.org/10.3390/antiox9080758>
22. Gordan R, Wongjaikam S, Gwathmey J, Chattipakorn N, Chattipakorn S, Xie L. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):801–816. PMID: 29675595 <http://doi.org/10.1007/s10741-018-9700-5>
23. Savisko AA, Laguteeva NE, Tepliakova ED, Shestopalov AV. Role of impaired iron metabolism in the development of disorders of rhythm and conduction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(3):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-3-95-100>
24. Rebrov VG, Gromova OA. Vitaminy, makro- i mikroelementy. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008. (in Russ.)
25. Bannerman R, Callender S, Williams D. Effect of Desferrioxamine and D.T.P.A. in Iron Overload. *Br Med J*. 1962;2(5319):1573–1577. PMID: 20789564 <http://doi.org/10.1136/bmj.2.5319.1573>
26. Balcerzak S, Westerman M, Heinle E, Taylor F. Measurement of iron stores using deferoxamine. *Ann Intern Med*. 1968;68(3):518–525. PMID: 5643675 <http://doi.org/10.7326/0003-4819-68-3-518>
27. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015:1503–1513.
28. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*. 2020;97:303–305. PMID: 32497811 <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
29. Vlahakos V, Marathias K, Arkadopoulos N, Vlahakos D. Hyperferritinemia in patients with COVID-19: An opportunity for iron chelation? *Artif Organs*. 2021;45(2):163–167. PMID: 32882061 <https://doi.org/10.1111/aor.13812>
30. Liu W, Zhang Sh, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020 Apr 20:1–7. PMID: 32318324 <http://doi.org/10.1007/s40588-020-00140-w> Online ahead of print.
31. Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, Shikalova IA, Voznyuk IA. Acidosis and toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in Covid-19. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2020;97(3):25–30. (in Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шикалова Ирина Анатольевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;

<https://orcid.org/0000-0002-8209-2652>, shikalova@gmail.com;

25%: разработка концепции, анализ литературы, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных; написание текста

Вознюк Игорь Алексеевич

доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заместитель директора по научной работе ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», профессор кафедры нервных болезней «ВМА им. С.М. Кирова»;

<https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>, voznjouk@emergency.spb.ru;

15%: организация исследования, ответственность за все аспекты работы, редактирование текста, утверждение рукописи

Лодягин Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», главный внештатный специалист-токсиколог Министерства здравоохранения РФ Северо-Западного федерального округа, главный внештатный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

<https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>, alodyagin@mail.ru;

13%: разработка концепции, дизайн исследования, анализ и интерпретация данных; редактирование текста

Батоцыренов Баир Васильевич

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;

<https://orcid.org/0000-0003-4954-8977>, bbair@mail.ru;

10%: дизайн исследования, сбор материала, анализ и интерпретация данных; редактирование текста

Тимофеева Надежда Владимировна

врач анестезиолог-реаниматолог 1-й категории, заведующая отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «ГБ № 38 им. Н.А. Семашко»;

<https://orcid.org/0000-0001-7170-1742>, nadyatrof76@mail.ru;

8%: сбор материала, работа в «красной зоне»

Пивоварова Людмила Павловна

доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

<https://orcid.org/0000-0002-9492-4516> pivovaroval@yandex.ru;

8%: проведение лабораторной диагностики, редактирование текста

Осипова Ирина Викторовна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;

<https://orcid.org/0000-0002-1831-9111>, ivosipova@yandex.ru;

7%: проведение лабораторных исследований и анализ результатов, работа с биоматериалом

Поляков Игорь Анатольевич

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «ГБ №38 им. Н.А. Семашко».

<https://orcid.org/0000-0001-9753-9157>; polyakov-62@yandex.ru

5% организация исследования, работа в «красной зоне», редактирование текста

Арискина Ольга Борисовна

кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;

<https://orcid.org/0000-0001-6311-1259>, olga.ariskina@mail.ru;

3%: проведение лабораторных исследований и анализ результатов, работа с биоматериалом

- Борисенко Александр Николаевич** врач анестезиолог-реаниматолог СПб ГБУЗ «ГБ № 38 им. Н.А. Семашко»;
<https://orcid.org/0000-0003-1015-0961>, borisenkin@mail.ru;
 3%: сбор материала, работа в «красной зоне»
- Рысев Георгий Александрович** врач-гематолог скорой медицинской помощи ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;
<https://orcid.org/0000-0001-6688-3705>, rysevszgm@inbox.ru;
 3%: анализ литературы, интерпретация полученных данных; написание текста

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Disorder of Iron Metabolism as a Universal Pathogenetic Factor in Damage to Organs and Systems in Covid-19

I.A. Shikalova¹✉, I.A. Voznyuk^{1,3}, A.N. Lodyagin¹, B.V. Batotsyrenov¹, N.V. Timofeyeva², L.P. Pivovarova¹, I.V. Osipova¹, I.A. Polyakov², O.B. Ariskina¹, A.N. Borisenko², G.A. Rysev¹

Department of Clinical Toxicology

¹ I.I. Dzhaneldidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine

3A Budapeshtskaya St., St. Petersburg 192242, Russian Federation

² N.A. Semashko Saint Petersburg City Hospital No. 38

7/2 Gospitalnaya St., Pushkin 196602, Russian Federation

³ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

6 Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russian Federation

✉ **Contacts:** Irina A. Shikalova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhaneldidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Email: doctorhafiza@mail.ru

RELEVANCE The pathogenesis of COVID-19 remains one of the most pressing. The literature discusses the role of iron as a factor supporting inflammatory processes, hypercoagulability and microcirculation crisis in severe COVID-19.

THE AIM OF STUDY was to identify changes in iron metabolism in patients with severe COVID-19 and hyperferritinemia.

MATERIAL AND METHODS In this study, we used a content analysis of available scientific publications and our own observations of the peculiarities of the clinical picture and laboratory parameters in patients with a severe course of COVID-19 who had hyperferritinemia at the height of the disease. The main group consisted of 30 patients hospitalized in the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of N.A. Semashko City clinical Hospital No. 38 with the diagnosis COVID-19, bilateral polysegmental pneumonia, severe course and hyperferritinemia. The diagnosis of a new coronavirus infection was confirmed by visualization of bilateral viral lung lesions with chest CT-scan, positive PCR test for SARS-CoV-2 and the presence of immunoglobulins to SARS-CoV-2. The control group consisted of 20 healthy volunteers. The study evaluated the biochemical parameters of iron metabolism, fibrinolysis and markers of inflammation. Changes associated with impaired iron metabolism were assessed by the level of serum iron, transferrin, daily and induced iron excretion in the urine. Statistical processing was carried out using nonparametric methods.

RESULTS All patients with severe COVID-19 and hyperferritinemia showed signs of impaired iron metabolism, inflammation and fibrinolysis – a decrease in the level of transferrin ($p < 0.001$), serum iron ($p < 0.005$), albumin ($p < 0.001$), lymphocytes ($p < 0.001$) and an increase in leukocytes ($p < 0.001$), neutrophils ($p < 0.001$), CRP ($p < 0.005$), IL-6 ($p < 0.001$), D-dimer ($p < 0.005$), daily urinary iron excretion ($p < 0.005$) and induced urinary iron excretion ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS The study showed that in the pathogenesis of the severe course of COVID-19, there is a violation of iron metabolism and the presence of a free iron fraction. The appearance of free iron can be caused by damage to cells with the “release” of iron from cytochromes, myoglobin, hemoglobin, or violation of the binding of iron to transferrin, which may be the result of a change in the protein structure or violation of the oxidation of iron to the trivalent state. When assessing the degree of viral effect on the body, one should take into account the effect of various regulators of iron metabolism, as well as an assessment of the level of free iron not associated with transferrin.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, iron metabolism, free iron, ferritin, transferrin, NTBI, nontransferrin bound iron

For citation Shikalova IA, Voznyuk IA, Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, Timofeyeva NV, Pivovarova LP, et al. Disorder of Iron Metabolism as a Universal Pathogenetic Factor in Damage to Organs and Systems in Covid-19. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(2):259–267. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-259-267> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

- Irina A. Shikalova** Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhaneldidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-8209-2652>, shikalova@gmail.com;
 25%, concept development, literature analysis, collection and processing of material, analysis and interpretation of data; text writing
- Igor A. Voznyuk** Doctor of Medical Sciences, Chief External Specialist-Neurologist of the Health Committee for Healthcare of St. Petersburg, Chief Deputy Director for Science of I.I. Dzhaneldidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases of S.M. Kirov;
<https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>, voznjouk@emergency.spb.ru;
 15%, organization of the research, responsibility for all aspects of the work, editing of the text, approval of the manuscript
- Aleksey N. Lodyagin** Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhaneldidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Chief External Toxicologist of the Ministry of Health of the Russian Federation of the North-West Federal District, Chief External Toxicologist of the Health Committee of St. Petersburg;
<https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>, alodyagin@mail.ru;
 13%, concept development, study design, data analysis and interpretation; text editing
- Bair V. Batotsyrenov** Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Department of Clinical Toxicology of the I.I. Dzhaneldidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0003-4954-8977>, bbair@mail.ru;
 10%, study design, data collection, analysis and interpretation of data; text editing

Nadezda V. Timofeyeva	Anesthesiologist-intensivist of the 1st category, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care of St. Petersburg N.A. Semashko City Hospital No. 38; https://orcid.org/0000-0001-7170-1742 , nadyatrof76@mail.ru ; 8%, collection of material, work in the "red zone"
Ludmila P. Pivovarova	Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics of the State Budgetary Institution of I.I. Dzhanlidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-9492-4516 , pivovaroval@yandex.ru ; 8%, laboratory diagnostics, text editing
Irina V. Osipova	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, I.I. Dzhanlidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-1831-9111 , ivosipova@yandex.ru ; 7%, laboratory research and analysis of results, work with biomaterial
Igor A. Polyakov	Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for the Medical Department of St. Petersburg N.A. Semashko City Hospital No. 38; https://orcid.org/0000-0001-9753-9157 , polyakov-62@yandex.ru ; 5%, organization of research, work in the "red zone", text editing
Olga B. Ariskina	Anesthesiologist and resuscitator, N.A. Semashko City Hospital No. 38; https://orcid.org/0000-0003-1015-0961 , borisenkin@mail.ru ; 3%, collection of material, work in the "red zone"
Aleksandr N. Borisenko	Candidate of Biological Sciences, Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, I.I. Dzhanlidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6311-1259 , olga.ariskina@mail.ru ; 3%, laboratory research and analysis of results, work with biomaterial
Georgy A. Rysev	Hematologist of Emergency Medical Services of I.I. Dzhanlidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6688-3705 , rysevszgm@gmail.com ; 3%: analysis of the literature, interpretation of the data obtained; writing text

Received on 29.04.2021

Review completed on 02.06.2021

Accepted on 02.06.2021

Поступила в редакцию 29.04.2021

Рецензирование завершено 02.06.2021

Принята к печати 02.06.2021

Комментарий редакции

За время, прошедшее с момента появления COVID-19, мы стали лучше понимать патогенетические механизмы этого заболевания. Однако о четком представлении всех деталей патогенеза COVID-19 в настоящее время, безусловно, говорить не приходится. В этой связи исследования, посвященные изучению его различных механизмов, представляют крайне высокий интерес и имеют большую практическую значимость. Представленное исследование посвящено изучению чрезвычайно интересного патофизиологического механизма патогенеза COVID-19, а именно — нарушениям обмена железа. В статье представлены литературные данные, показывающие очевидную значимость этих нарушений при COVID-19.

Вместе с тем хочется подробнее познакомиться с используемой авторами лечебной тактикой: особенностями логистики больных, в частности, наиболее тяжелой категории; возможностью применения экстракорпоральной мембранной оксигенации и ее результатами. Было бы желательно, если в следующей статье авторы уделили бы больше места описанию дизайна и обсуждению собственных результатов исследования.

Мы были бы рады увидеть продолжение этой работы на страницах издания.