

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-3-102-113

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕРРИТИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В.Бурнашева, Е.В. Рябикина, Е.В. Дегтерева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Сывороточный ферритин (СФ) обычно присутствует в сыворотке в концентрациях, непосредственно связанных с запасом железа (Fe), и поэтому традиционно используется в качестве индикатора уровня Fe в тканях организма. Снижение его уровня — «золотой стандарт» диагностики широко распространённых железодефицитных состояний. Не менее значимой является гиперферритинемия — неспецифический синдром, возникающий при перегрузке запасов Fe, ряде иммуновоспалительных, инфекционных, онкологических заболеваний, болезнях печени и т. д. При многих патологических состояниях уровень СФ определяет тяжесть и прогноз заболевания. Показано, что концентрации СФ > 1000 нг/мл, независимо от причины, связаны с более высокой смертностью. Причину возрастания уровня СФ при патологии печени (рак, гепатит, цирроз) связывают с процессом его освобождения из гепатоцитов при их деструкции. С другой стороны, чрезмерный синтез и/или клеточная секреция ферритина (Ferr) возникают под влиянием различных стимулов (цитокины, оксидативный стресс, гипоксия, онкогены, гемопозитические факторы роста). Интерпретация повышенных значений СФ далеко выходит за рамки роли индикатора переполнения запасов Fe в тканях. Лишь 10% выявляемой гиперферритинемии связаны с перегрузкой Fe, у большинства же пациентов, она является результатом острой фазы воспаления или реактивного повышения на фоне какого-либо заболевания. Разнообразие симптоматики синдромов железодефицита и гиперферритинемии обусловлено вовлечением многих органов и систем в процессы обмена и метаболизма железа, что требует проведения тщательного обследования (изучение жалоб, анамнеза, сопутствующих заболеваний, а также проведения необходимых лабораторных и инструментальных исследований) для поиска возможных причин этих нарушений. Системный гомеостаз Fe в организме человека необходимо регулярно строго контролировать. При этом необходимо соблюдать условия забора крови для определения содержания СФ. Контрольные значения концентраций СФ варьируются в зависимости от используемых аналитических методов и исследуемой популяции (возраст, пол). Учитывая размах референсных значений, важно у каждого конкретного пациента ориентироваться на исходный уровень его СФ, определенного на фоне здоровья и благополучия при диспансерном наблюдении.

Ключевые слова: ферритин, анемия, гиперферритинемия, диагностика, лечение.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В. Значение исследования ферритина в клинической практике (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(3):102-113. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-3-102-113.

Контактное лицо: Снежко Ирина Викторовна, i.snezhko@mail.ru.

IMPORTANCE OF FERRITIN RESEARCH IN CLINICAL PRACTICE

Yu.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, E.V. Burnasheva, E.V. Ryabikina, E.V. Degtereva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Serum ferritin (SF) is typically present in serum at concentrations directly related to iron (Fe) storage and is therefore traditionally used as an indicator of Fe levels in body tissues. Reducing its level is the “gold standard” for diagnosing widespread iron deficiency conditions. No less significant is hyperferritinemia — a nonspecific syndrome that occurs when Fe reserves are overloaded, a number of immunoinflammatory, infectious, oncological diseases, liver diseases, etc. In many pathological conditions, the level of SF determines the severity and prognosis of the disease. Ferritin concentrations greater than 1000 ng/mL, regardless of cause, have been shown to be associated with higher mortality. The reason for the increase in the level of SF in liver pathologies (cancer, hepatitis, cirrhosis) is associated with the process of its release from hepatocytes during their destruction. On the other hand, excessive synthesis and/or cellular secretion of ferritin occurs under the influence of various stimuli (cytokines, oxidative stress, hypoxia, oncogenes and growth factors). The interpretation of elevated ferritin values goes far beyond the role of an indicator of replenishment of Fe stores in tissues. Only 10% of cases of hyperferritinemia are associated with iron overload; in most patients, it is defined as the result of the acute phase and a reactive increase in ferritin levels against the background of any disease. The variety of symptoms of iron deficiency syndromes and hyperferritinemia is

due to the involvement of many organs and systems, which requires a thorough examination (study of complaints, anamnesis, family and concomitant diseases, as well as the necessary laboratory and instrumental studies) to search for possible causes. Systemic Fe homeostasis must be closely monitored on a regular basis. It is required to comply with the conditions for blood sampling for SF. Reference values for SF concentrations vary depending on the analytical methods used and the population studied. Age and gender play an important role. Given the range of reference values, it is important for a particular patient to focus on the initial level of his ferritin, determined against the background of health and well-being during clinical observation.

Key words: ferritin, anemia, hyperferritinemia, diagnosis, treatment.

For citation: Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Ryabikina E.V., Degtereva E.V. Importance of ferritin research in clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(3):102-113. DOI: 10.21886/2712-8156-202-5-3-102-113.

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

Обмен железа

Железо — необходимый микроэлемент, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации большинства клеток организма человека. В организме здорового человека содержится около 3–5 г Fe, из которого большая часть — 2100 мг Fe входит в состав клеток крови и костного мозга. Практически всё метаболически активное Fe находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы Fe могут присутствовать в крайне низких концентрациях. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05% (<2,5 мг) от общего количества Fe. Эти потери включают Fe, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с потоотделением, физиологическими кровопотерями. Столько же (1–2 мг) Fe ежедневно всасывается кишечником, что важно для удовлетворения системной потребности в Fe [1,2,3].

Однако для эритропоэза требуется около 20–30 мг Fe, которые ежедневно возвращаются в циркуляцию макрофагами селезенки и печени. Этот процесс носит название «рециркуляции железа» и имеет гораздо большее физиологическое значение, чем всасывание Fe в кишечнике. Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов Fe регулируются специальным гормоном — гепсидином, который продуцируется клетками печени. В физиологических условиях продукция гепсидина регулируется уровнем Fe в крови и степенью оксигенации ткани печени, а при патологических состояниях — провоспалительными цитокинами, из которых главную роль играет интерлейкин-6 [1,2,3].

Ферритин (Ferr) — сложный белковый комплекс, железопротеид, биологическая функция которого заключается в депонировании Fe, токсичного для организма, в растворимой форме. Нетоксичный в физиологически доступной форме Ferr синтезируется клетками печени, селезенки, костного мозга, сердечной мышцы, лёгких, почек, щитовидной железы, плаценты, тонкого кишечника, поджелудочной железы, а также лейкоцитами [1–4]. Молекула Ferr состоит

из 2-х компонентов: белковой «раковины» (апоферритина) и кристаллической «сердцевины» в виде коллоидного гидроксида Fe. Белковая часть включает 24 цепи из лёгких субъединиц L (19 КДА, хромосома 19) и тяжёлых H (21 КДА, хромосома 11). Через белковую часть проходят каналы, соединяющие её полость с внешней средой, по которым проникают атомы Fe. В среднем внутри Ferr накапливается не более 4500 атомов Fe. Белковая часть неизменна, тогда как на пространственное строение ядра (кристаллической «сердцевины») влияют условия окружающей среды. Количественные пропорции лёгких и тяжёлых цепей различаются в зависимости от состояния гомеостаза и типа ткани [2,5,6].

Субъединица H обладает окислительно-восстановительными свойствами: только после проникновения Fe²⁺ через белковую апоферритиновую оболочку внутрь ферроксидазных центров оно окисляется и хранится в виде Fe³⁺. H-субъединица преобладает в клетках, требующих высокой доступности Fe, таких как клетки сердечной мышцы и эритроциты, а также лимфоциты и моноциты. В органах хранения в биодоступной форме атомов Fe, таких как печень и селезёнка, а также плацента, Ferr состоит в основном из L-субъединицы, не содержащей ферроксидазных центров.

Экспрессия Ferr регулируется белками семейства iron regulator proteins (IRPs), которые могут увеличивать синтез Ferr до 80 раз. Дегградация происходит в лизосомах, и продуктом дегградации является токсичная форма — гемосидерин, образующий нерастворимый пул Fe. В клетках человеческого организма наибольшие запасы Ferr и гемосидерина находятся в печени, костном мозге и волокнах мышц [2,5,6].

Роль ферритина в организме человека крайне разнообразна: он необходим для нормального функционирования практически всех систем и тканей (табл.1).

Контрольные значения концентраций ферритина периферической крови — сывороточного ферритина (СФ) — варьируются в зависимости от используемых аналитических методов и исследуемой популяции. Возраст и пол играют

Таблица/Table 1

Функции ферритина в организме [3,4,5]

Functions of ferritin in the body

- поддержка общего иммунитета в активном состоянии;
- регулирование структуры нервной системы;
- обеспечение газового обмена и насыщения тканей кислородом;
- воспроизводство эритроцитов в костном мозге;
- работа мышечных тканей, образования ферментов и метаболизма холестерина

Таблица/Table 2

Вещества и факторы, влияющие на достоверность определения уровня ферритина в крови при лабораторной оценке

Substances and factors affecting the reliability of determination of the level of ferritin in the blood during laboratory assessment

Ложное повышение	Ложное понижение
Этанол Препараты железа Оральные контрацептивы Недавняя гемотрансфузия Недавний приём пищи с повышенной концентрацией Fe (мясная пища) Гемолитические анемии Острые и хронические воспалительные состояния Болезнь Гоше	Эритропоэтин Метимазол

Таблица/Table 3

Подготовка пациента перед сдачей крови на СФ

Preparing the patient before donating blood for SF

- исключение из рациона копчёных, жареных, жирных продуктов, острой и солёной пищи;
- исключение приёма пищи в течение 13-14 часов перед анализом (допускается употребление чистой негазированной воды);
- исключение тяжёлых физических нагрузок и эмоциональных всплесков за сутки;
- исключение приёма алкоголя и курения накануне;
- исключение железосодержащих препаратов для приема внутрь за 72 часа до исследования;
- не ранее, чем через месяц после последнего введения парентерального препарата.

важную роль. Контрольные значения уровня СФ у мужчин установлены на уровне 20–250 нг/мл (мкг\л), а у женщин — 10–120 нг/мл (по другим данным, до 300нг\мл и 200нг /мл соответственно); по данным Национального гематологического общества СФ составляет 11,0–306,8 нг/мл.

В женском организме содержится меньше Fe, поэтому ниже нормальные значения гемоглобина (Hb) и СФ по сравнению с мужчинами, кроме того эстрогены снижают (в то время как андрогены и гормоны щитовидной железы стимулируют) процесс кроветворения. Отклонения в перинатальный период расцениваются как норма в связи с повышенным расходом на рост плода и плаценты. Для беременных предусмотрены отдельные референсные значения СФ: до 90 мкг/л — в 1 триместре, до 74 мкг/л — во 2-м, порядка 10–15 мкг/л — в 3-м. У новорож-

дённых количество СФ в норме составляет 250 мкг/л, у детей в 1–2 месяца — 200–600 мкг/л, в 3–5 месяцев — 50–200 мкг/л, с 6 месяцев до 15 лет — 7–140 мкг/л. Далее значения варьируются в зависимости от половой принадлежности [2,5,6,7,8].

Необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты, состояния способны вызывать ложное повышение и понижение уровня СФ (табл. 2).

Повышенные концентрации СФ наблюдаются в острой фазе воспаления, маскируя ДЖ; при высоких значениях индекса массы тела, при регулярном употреблении алкоголя.

Для корректного определения уровня СФ, а также для того, избежать преаналитические погрешности, требуется подготовка перед сдачей крови на СФ (табл. 3).

Таблица/Table 4

Основные причины дефицита железа*Main causes of iron deficiency*

- веганская и вегетарианская диеты, неполноценное питание, особенно у новорождённых и детей;
- нарушение всасывания Fe;
- хроническая потеря крови из различных органов и тканей, в том числе ятрогенные кровопотери при частых повторных заборах крови для исследований и донорстве, кровопускания при эритремии;
- повышенная потребность в Fe, особенно на фоне беременности; при избыточных физических нагрузках
- хроническая алкогольная интоксикация
- внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией и т. д.

Таблица/Table 5

Клинические проявления ДЖ и ЖДА*Clinical manifestations of ID and IDA*

- гипохромная анемия;
- сидеропенический синдром (извращение вкуса и обоняния, сухость кожи, трофические изменения ногтей пластинок, выпадение волос, ангулярный стоматит, чувство жжение языка, диспептический синдром и др.);
- невротические реакции;
- депрессия за счёт меньшей продукции дофамина и серотонина;
- снижение работоспособности мышц и общей толерантности к физической нагрузке;
- нарушения метаболических процессов в миокарде;
- расстройства периферического кровообращения и микроциркуляции;
- синдром беспокойных ног (у 35% пациентов на фоне ДЖ) [9].

Дефицит железа (ДЖ) и железodefицитная анемия (ЖДА)

В основе ДЖ и ЖДА лежат разнообразные причины (табл. 4).

Разовый годовой отбор 250 мл крови в принципе не обуславливает дефицита Fe, однако отбор 400–500 мл крови у лиц, страдающих ДЖ, может вызвать развитие ЖДА. 500 мл крови — это 250 мг железа, за год — потеря 1000 мг при запасе у женщин 400 мг ведет к развитию ЖДА у женщин – доноров.

Основное пищевое Fe содержится в мясе в виде гемового, которое всасывается на 13–22%, а из растительных продуктов — всего 1–3%. Уникально высока абсорбция Fe из женского грудного молока (49%, в то время как из коровьего — всего 10%).

Всасывание гемового Fe не зависит от кислотопродуцирующей функции желудка и ферментвыделительной функции поджелудочной железы. Негемовое Fe предварительно образует легкорастворимые комплексные соединения с компонентами как желудочного сока, так и пищи. Смешивание животных продуктов с растительной пищей заметно повышает абсорбцию Fe, что объясняют увеличением комплексообразования под влиянием аминокислот, в частности метионина, гистидина, цистеина, аспарагиновой и глютаминовой кислоты. Лимонная, аскорбиновая и янтарная кислоты, фруктоза, витамины, бета-каротин повышают абсорбцию

пищевого Fe. Фосфаты, соли кальция, антациды, образуя с Fe нерастворимые комплексы, нарушают всасывание Fe. Нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота повышают вероятность кровопотери из ЖКТ. Установлено, что дефицит витамина А повышает дефицит Fe за счёт усиления экспрессии белка IRP2, нарушающего экспрессию генов Ferr и рецептора трансферрина [1,3].

Клинические проявления ДЖ и ЖДА известны и перечислены в таблице 5.

Исключительное многообразие объясняется широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов.

Для ЖДА характерно истощение запасов Fe и снижение содержания СФ < 15 мкг/л.

При оценке феррокинетики необходимо помнить, что СФ повышается при аутоиммунной патологии, хронических воспалительных заболеваний кишечника, лёгких и др., опухолевых процессах. При повышении СРБ >10 мкг/л ДЖ констатируется при СФ <50 мкг/л, при болезнях почек и у онкологических пациентов — при СФ <100 нг/мл и КНТ <20%, что свидетельствует об абсолютном дефиците Fe и необходимости терапии препаратами Fe [1,3,5]. В то же время необходимо помнить, что существует обратная корреляция между уровнем гепсидина и ферропортина — единственного экспортера Fe³⁺ из клеток тканей. Повышение гепсидина при остром воспалении вызывает подавление функции

Таблица/Table 6

Клинико-лабораторные признаки дефицита железа и железодефицитной анемии

Clinical and laboratory signs of iron deficiency and iron deficiency anemia

- ↓ уровня Нв <120г\л у ж., <130г\л у м., ЦП < 0,8;
- ↓эритроцитарных индексов (МСН < 27 пг, МСНС < 310 г/л, МСV< 80фл);
- умеренно ↑ СОЭ;
- в мазке крови — гипохромии, микроцитоза, анизоцитоза, пойкилоцитоза;
- как правило, нормальное количество ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; содержание гипохромных эритроцитов в крови >800нг/мл (>5%),
- ↓ железа (ж. 9–30 мкмоль/л, м.-12–31 мкмоль/л),
- ↑ ОЖСС (41–77мкмоль\л),
- ↓ коэффициента насыщения Fe сывороточного трансферрина (сатурации трансферрина) — КНТ < 20% (при норме 25,5–47,6%).

ферропортина, и Fe³⁺ не поступает в кровоток. Это эволюционно сложившаяся защита организма от реактивных ионов железа при остром воспалении. Именно поэтому при сочетании ДЖ (ЖДА) и любого острого воспалительного процесса (пневмонии, инфекции мочевыводящих и половых путей, инфекции ЛОР-органов и т.д.) введение препаратов железа, особенно парентерального, не показано, так как повышает его токсичность. В первую очередь необходимо проведение патогенетической терапии (антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, противовоспалительной), а затем коррекция дефицита железа.

Диагностика ДЖ и ЖДА базируется на основании совокупности клинико-лабораторных данных (табл. 6) [1,3,5].

Согласно данным экспертов американской гастроэнтерологической ассоциации (2020 г.), рекомендуется говорить о наличии ДЖ при уровне СФ < 45 нг/мл. При наличии ДЖ у асимптомных женщин в постменопаузе и пременопаузе, у бессимптомных мужчин, прежде всего, необходимо проведение эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ. При отсутствии патологии проведение неинвазивного теста на *Helicobacter pylori*, успешная эрадикация которого у пациентов с ДЖ в комбинации с терапией Fe, повышает уровень СФ на 23,2 нг/мл по сравнению с пациентами, получавшими только препараты Fe [10].

В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза Fe для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики ДЖ — 60 мг в день. У детей доза солевых препаратов Fe зависит от возраста и составляет 3 мг/кг в сутки у детей до 3-х лет, у детей старше 3-х лет — 45–60 мг в сутки, у подростков — до 120 мг в сутки. Исследования показали, что применение препаратов Fe в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) более эффективно и менее токсично (в том чис-

ле по риску развитию перегрузки Fe) в сравнении с высокими дозами, в том числе в виде повторных (2–3 раза в день) приёмов[1].

При синдроме беспокойных ног и уровне СФ ≤75 нг/мл (мкг/л) эффективным оказывается назначение препаратов Fe. Согласно (клиническим рекомендациям), рекомендуется назначать сульфат Fe в дозе 325 мг с аскорбиновой кислотой в дозе 200 мг (для лучшего всасывания в кишечнике) 2 раза в день сроком на 3–4 месяца. В случае невозможности перорального приёма препаратов Fe из-за развития нежелательных побочных эффектов (тошноты, констипации, аллергических реакций) следует проводить внутривенное введение карбоксимальтозата Fe в дозе 500 мг в 2 приёма с интервалом в 5 дней с последующим контролем СФ через 3–6 месяцев [9,11].

Основные причины отсутствия эффекта на фоне приема препаратов Fe у пациентов, в том числе и беременных перед родами, представлены в таблице 7 [1,2].

Если пероральная ферротерапия в течение 4 недель не привела к повышению НБ более чем на 10 г/л, то необходимо исключать анемию хронического заболевания. Кроме этого, отсутствие положительного ответа на адекватную ферротерапию пероральными препаратами Fe может указывать на наличие у пациента так называемой «рефрактерной к ферротерапии ЖДА» (iron-refractory iron deficiency anemia — IRIDA). IRIDA — это наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, описаны семейные случаи. Причиной IRIDA является врождённый генетический дефект — мутация гена, кодирующего трансмембранную сериновую протеазу 6 (TMPRSS6). Следствием данного генетического дефекта является гиперпродукция гепсидина, который подавляет всасывание Fe в кишечнике, рециркуляцию и высвобождение Fe из тканевых запасов. Известно, что приём пероральных препаратов Fe неэффективен, частичный эффект можно получить при исполь-

Причины неэффективности терапии препаратами железа***Reasons for the ineffectiveness of iron therapy***

1. Неточность постановки диагноза.
2. Отсутствие мониторинга показателей, например, СФ определяется только у 45% беременных.
3. Сопутствующее заболевание (инфекции и хроническое воспаление).
4. Кишечные заболевания с сопутствующей им неполноценностью поглощения.
5. Недостаточная доза препарата, использование Fe в составе БАД и витаминных комплексов.
6. Назначение солевого Fe при отсутствии совместимости с другими препаратами.
7. Отсутствие сотрудничества больного с врачом.
8. Низкая приверженность терапии из-за побочных эффектов или других причин.
9. Несвоевременно проводимая и в неадекватных дозах коррекция анемии препаратами внутривенного Fe.

зовании парентеральных препаратов Fe [1,2,3].

Назначение внутривенных инфузий препаратов железа должно быть строго обоснованным, так как они сопряжены с опасностью анафилактического шока (1% пациентов), развитием перегрузки железом и токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления.

Гиперферритинемия

Синтез Ferrg регулируется цитокинами на различных уровнях (транскрипции, посттранскрипции и трансляции), окислительным стрессом, гормонами.

В настоящее время установлено, что Ferrg выполняет физиологическую защитную роль: от провоспалительных стимулов зависит экспрессия H-Ferrg, который захватывает Fe быстрее, чем более стабильный L-Ferrg (ферритин-депо). По той же причине именно H-Ferrg обеспечивает защиту клеток от свободных радикалов (антиоксидантные свойства), ингибируя апоптоз клеток, обусловленный кислородными радикалами. Он ингибирует Т-розеткообразование, миграцию лимфоцитов, бласттрансформацию лимфоцитов, стимулированную фитогемагглютинином и конканавалином А. Предполагают, что все вышеперечисленные эффекты реализуются через поверхностные клеточные рецепторы лимфоцитов, направленные к ферритину [1,5].

Ferrg не только является острофазовым белком при воспалительных реакциях, повышаясь через 1–2 дня после начала острого заболевания и достигая пика через 3–5 дней, но и играет решающую роль в воспалении, оказывая иммуносупрессивное действие. Так, было доказано, что Ferrg, в частности субъединица H, самостоятельно стимулирует экспрессию макрофагами провоспалительных цитокинов, прежде всего ин-

терлейкинов (IL1 β , IL6, IL12) и фактора некроза опухоли, а также внутриклеточных рецепторов, реагирующих на сигналы патогенов и повреждения, таких как NOD2 и белок NLRP3 (NACHT-, LRR- и PYD-содержащие белки 3). Опосредованное подавление Ferrg иммунных клеток может блокировать различные механизмы, в том числе посредством ослабления ферритиновой индукции противовоспалительных цитокинов IL10. В свою очередь это нарушение иммуносупрессии может привести к нарушению толерантности и развитию системных аутоиммунных заболеваний [1,5].

Избыточное содержание Fe сопряжено с цитотоксическими эффектами, которые обусловлены способностью Fe как металла с переменной валентностью запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот.

Причины гиперферритинемии

Самые распространённые факторы, повышающие уровень СФ, — это употребление алкоголя, курение, ожирение, период менопаузы, наличие в питании красного мяса, состояние после гемотрансфузий, рентгеновского облучения или употребления наркотиков, а также наличие мегалобластной анемии, гемолитической анемии, хронического гепатита [1,5].

Причинами гиперферритинемии являются тяжёлые инфекции мочевыделительной, дыхательной, пищеварительной систем, включая гнойно-воспалительные и некротические процессы; гипертиреоз; острая фаза воспаления; гепатиты В и С; хронические, часто необратимые болезни печени (цирроз, токсический гепатит, запущенный гепатоз, гепатокарциномы); острое развитие или активное обострение аутоиммунных воспалений и т.д. [5–8].

Наиболее ярко гиперферритинемия проявляется при ревматологических патологиях — болезни Стилла, системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите. Умеренные уровни гиперферритинемии (400–1000 нг/мл) фиксируются при ряде аутоиммунных заболеваний: СКВ — у 23%, ревматоидном артрите — у 4%, рассеянном склерозе — у 8%, антифосфолипидном синдроме (АФС) — у 8–9%, коррелируя при этом с общей активностью заболевания и в ряде случаев с его проявлениями. Например, выявлена взаимосвязь повышения уровня СФ с серозитами и гематологическими нарушениями при СКВ, а также вторичном АФС при СКВ. Высокая концентрация Ferrg способствовала неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов и развитию гиперферритинемического синдрома, при котором проявлялся синдром активации макрофагов, катастрофический АФС и септический шок, вызывающие сходные клинические и лабораторные особенности [5–8].

В ряду этих заболеваний и тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции — COVID-19. Цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающие гипервоспаление, индуцируют синтез Ferrg, высокий уровень которого ассоциируются с синдромом активации макрофагов / гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, полиорганной недостаточностью и смертностью пациентов. Независимыми факторами риска утяжеления заболевания до критического у 4103 пациентов с подтверждённой НКИ являлись насыщение крови кислородом <88%, уровень СФ >2500 нг/мл, СРБ >200 мг/л, D-димера >2500 нг/мл [12,13].

Повышение содержания СФ считается показателем отрицательного прогноза при некоторых заболеваниях. Так, в проспективном популяционном развитии, завершённом задолго до пандемии COVID-19, у лиц с исходным уровнем СФ >200 мкг/л обнаружен повышенный риск смертности от онкологических, эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний; более высокая общая смертность в среднем в сравнении с популяцией, в которой значения составляют <200 мкг/л. Самый высокий кумулятивный риск наблюдался при уровне СФ >600 мкг/л, то есть повышенный уровень СФ — важный предиктор преждевременной смертности среди населения в целом [5].

В редких случаях гиперферритинемия возникает вследствие наследственных заболеваний, не вызывающих перегрузки Fe. Сюда входят мутации в гене тканевого ферритина L, что увеличивает его выработку, например, при синдроме гиперферритинемии-катаракты. Наследственная гиперферритинемия также является результатом мутаций в генах ферропортина и церулоплазмина, а также генов, вызывающих генетический гемохроматоз, таких как HAMP, HFE, TFR2 и HJV [14,15].

Синдром перегрузки железом (СПЖ)

Перегрузка железом (МКБ 10:E83.1– Нарушения обмена Fe) — состояние, характеризующееся избыточным накоплением Fe в органах и тканях (табл. 8).

Таблица/Table 8

Патогенез нарушений при перегрузке железом [2,8]

Pathogenesis of iron overload disorders

- появление свободных ионов Fe в плазме крови, внеклеточном пространстве и внутри клеток;
- окислительные повреждения белков и клеточных структур, ведущие к гибели клеток;
- дегенеративно-дистрофические изменения и фиброзная трансформация вовлечённых в процесс органов и тканей;
- необратимые нарушения структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы.

Таблица/Table 9

Причины развития СПЖ [2,8]

Causes of the development of SLE

1. Гемохроматозы 1 типа.
2. Гемохроматозы 2,3,4 типов (в том числе ферропортиновая болезнь).
3. Другие (атрансферринемия, ацерулоплазминемия).
4. Многочисленные гемотрансфузии.
5. Передозировка железосодержащих препаратов.
6. Гемолитические анемии.
7. Заболевания печени.

Основные клинические проявления ГХ [14,15]**Main clinical manifestations of GC**

- немотивированная слабость, утомляемость, сонливость;
- гиперпигментация кожи;
- поражение печени (повышение риска вирусных инфекций, печёночная недостаточность, усиление повреждающего действия алкоголя, гепатоцеллюлярная карцинома), цирроз/фиброз, симптомы портальной гипертензии (асцит, гепатоспленомегалия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка);
- поражение сердца, такие как различные нарушения проводимости, в том числе выраженная брадикардия, тахикардия, суправентрикулярная (преимущественно мерцательная аритмия) и желудочковые аритмии, любой степени атриовентрикулярная блокада, а также нарушение сократительной способности сердца, застойная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, перикардит, стенокардия, внезапная смерть;
- поражение суставов, такие как упорные артралгии (наиболее часто вовлекаются пястно-фаланговые суставы, реже — коленные, тазобедренные, локтевые) постепенно развивается тугоподвижность суставов;
- поражение поджелудочной железы (сахарный диабет, инсулинорезистентность);
- поражение гипофиза (нарушение роста, снижение синтеза гонадотропина);
- поражение половых желез (снижение синтеза половых гормонов, задержка полового развития, нарушение фертильности);
- гипопаратиреоидизм (изменения костно-мышечной системы, гипокальциемия).

Причины развития СПЖ перечислены в таблице 9.

Первичный гемохроматоз (ГХ) — это врождённое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с патологией гена насыщения тканей железом (HFE); этот ген прочно сцеплен с А-локусом комплекса HLA на 6-й хромосоме. Это болезнь накопления Fe, при которой чрезмерно увеличенное его всасывание в кишечнике приводит к его скоплению в тканях с последующим их повреждением с дегенеративными изменениями клеточной паренхимы и прогрессирующим развитием фиброзной ткани, что ведет к необратимому нарушению функции жизненно важных органов, особенно печени, поджелудочной железы, сердца и гипофиза. Показатели КНТ > 60% у мужчин и > 50% у женщин проявляет чувствительность более 90% при обнаружении гемохроматоза I типа при наличии повышенной активности печеночных ферментов [14,15].

Вторичный ГХ — перегрузка Fe с повреждением тканей, вторичная по отношению к другому заболеванию, которая развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий (β -талассемия, серповидноклеточная анемия), сидероахрестической, сидеробластной анемией, миелодиспластическими синдромами. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитарной массы, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг Fe, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. После 20 гемотрансфузий содержание Fe в организме реципиента увеличивается примерно вдвое. Вторичный ГХ развивается также при патологии печени, порфирии, злокачествен-

ных опухолях [14,15]. СПЖ при поздней кожной порфирии развивается в результате взаимодействия нескольких факторов — чрезмерного потребления алкоголя, хронического вирусного гепатита и вариантного полиморфизма гена HFE; при последней стадии цирроза характеризуется гетерогенностью проявлений — от небольших и локальных отложений железа до диффузного и выраженного сидероза.

Скрининговые исследования показали, что на ранних стадиях ГХ обычно протекает бессимптомно. Характерен генетически детерминированный повышенный риск развития цирроза и злокачественных новообразований печени, остеопороза и заболеваний суставов

В развернутой стадии клиника обусловлена поражением органов-мишеней (сердца, печени, кожи), эндокринных органов (гипофиза, щитовидной, поджелудочной и половых желёз), суставов, что нашло отражение в таблице 10.

Внепеченочные проявления у пациентов с ГХ имеют высокую распространённость: у 86,5% имели место артралгии, у 81,3% — усталость, у 73,1% — психологические или когнитивные трудности (38% — депрессия), у 70,4% — дерматологические проявления, у 62,9% женщин — проблемы с менструальным циклом [8,14,15].

При наследственных и приобретённых ГХ поражение сердца может встречаться рано и чаще не коррелирует с общей нагрузкой Fe.

Обследование должно включать оценку признаков и симптомов сократительной дисфункции или нарушения проводимости — ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, МРТ для оценки степени перегрузки миокарда Fe, особенно у лиц с многочисленными гемотрансфузиями текущими или в анамнезе, например, при лечении гемобласто-

зов или онкологических заболеваний в детстве.

Доказана патологическая роль Fe в развитии нейродегенеративных заболеваний. вследствие генетических дефектов регуляции метаболизма Fe. Так, у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом была выявлена локальная перегрузка Fe, что обуславливало окислительное повреждение нейронов головного мозга. У больных с наследственным дефектом метаболизма Fe — ацерулоплазмией (дефицит сывороточной ферроксидазы — церулоплазмينا) — развивается тяжёлая психическая и неврологическая симптоматика (деменция, дизартрия, дистония, дегенерация сетчатки и др.). Практическим аспектом этого направления может стать применение новых хелаторов Fe в лечении рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний [5].

В настоящее время в качестве одного из кандидатов на роль фактора патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) рассматривается перегрузка Fe. В 1997 г. Y. Deugnier et al. определили разновидность перегрузки Fe при НАЖБП, характеризующейся гиперферритинемией, нормальной или слегка повышенной степенью КНТ железом и повышением содержания Fe в печеночной ткани, как синдром дисметаболической перегрузки Fe (англ. — dysmetabolic iron overload syndrome, DIOS).

При исследовании пациентов с НАЖБП у 34% была выявлена гиперферритинемия. Установлено, что повышенный уровень СФ существенно утяжеляет течение и прогноз заболевания: достоверно чаще наблюдались увеличение массы тела, нарушение обмена Fe, признаки системного воспаления, проявления инсулинорезистентности, липотоксичности [5,14–16].

В основе развития гиперферритинемии при системном воспалении важное место отводится инсулинорезистентности и гипергликемии, при которых происходит повышенная транслокация трансферриновых рецепторов на мембранах гепатоцитов, энтероцитов, а она приводит к увеличению поступления Fe в клетку и стимуляции синтеза Ferr. Было доказано, что избыток Fe (как прооксиданта) может индуцировать повреждение печёночной ткани и нарушение толерантности к глюкозе, развитие сахарного диабета и атеросклероза. Инсулин является важным фактором повышения уровня СФ. В свою очередь, Fe влияет на метаболизм глюкозы, являясь мощным прооксидантом, усиливает окислительный стресс клетки и вызывает торможение интернализации инсулина, приводя в конечном итоге к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

При СПЖ повышение уровня СФ может быть обусловлено усиленным высвобождением тканевого Ferr из повреждённых гепатоцитов. Установлено, что 2/3 пациентов с НАЖБП является гетерозиготами по одной из мутаций в гене HFE [15,16].

При ожирении абдоминальная жировая ткань, обладающая собственной гормональной активностью, выделяет провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), что приводит к насыщению тканей макрофагами, которые активно накапливают Fe, индуцируя окислительный стресс и воспалительную реакцию. Известно, что Ferr в большей степени секретируется из клеток ретикулоэндотелиальной системы, чем из гепатоцитов, поэтому на формирование гиперферритинемии может влиять не только повышенная концентрация Fe в печени, но и распределение его в клеточных компартаментах у лиц с НАЖБП [15,16].

Диагностика основывается на следующих критериях (табл. 11).

Таблица/Table 11

Лабораторные и инструментальные критерии ГХ [8, 15-17]

Laboratory and instrumental criteria of GC

<ul style="list-style-type: none"> стойкое повышение уровня СФ > 1000 мкг/л в отсутствие очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса; снижение уровня сывороточного трансферрина и ОЖСС; повышение коэффициента НТЖ ≥ 50% у женщин до менопаузы, ≥ 60% — у мужчин и женщин после менопаузы; повышенная экскреция Fe с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина — «десфераловый тест»).
<p>Морфологические и биохимические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> повышенное количество сидеробластов в костном мозге; отложения гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу); высокая концентрация железа в ткани печени (≥ 3–7 мг/г сухого веса при норме 0,17–1,8 мг/г сухого веса), печёночный индекс железа ≥ 1,9 ммоль/кг•год.
<p>Радиологические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> МРТ печени и сердца по специальной программе T2* позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии; перегрузка железом должна быть подтверждена МРТ в режиме T2* [8,17]; подтверждение генетической природы заболевания.

Заболевания, требующие исключения ГХ [14,15]

<ul style="list-style-type: none"> • хронические диффузные заболевания печени (включая гепатоцеллюлярную карциному); • сахарный диабет; • гиперпигментация кожи; • поздняя кожная порфирия; 	<ul style="list-style-type: none"> • кардиомиопатии, аритмии; • импотенция, снижение либидо; • аменорея; • бесплодие; • артропатии; • гипофизарная недостаточность.
---	---

Заболевания, требующие повышенной настороженности в отношении гемохроматоза, перечислены в таблице 12.

В рекомендациях EASL [14] был сформулирован алгоритм диагностики генетических причин гиперферритинемии. Согласно этому алгоритму, пациентов с повышением концентрации СФ до проведения генетического тестирования необходимо проверить на наличие наиболее частых причин гиперферритинемии: таких как хроническое злоупотребление алкоголем (по данным анамнеза), воспаление (определить уровень СРБ), некроз клеток (определить уровень АЛТ, АСТ, КФК), опухоли (определить СОЭ, провести КТ органов брюшной полости) и НАЖБП и/или метаболический синдром (мониторинг артериального давления, определение ИМТ, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови). При исключении данных состояний и сохранении гиперферритинемии несмотря на лечение других возможных причин, необходимо определить КНТ. После подтверждения повышения КНТ следует проводить HFE-генотипирование. Если пациент является гомозиготой по C282Y, диагноз гемохроматоз считается подтверждённым [14,15].

Если же КНТ в норме или снижен, рекомендуется провести оценку запасов Fe в печени с помощью прямых методов (МРТ или биопсии печени). При нормальной концентрации Fe необходимо перед проведением генетического тестирования на мутации L-ферритин гена (гиперферритинемия — катарактный синдром) исключить часто встречающиеся причины гиперферритинемии [14,15].

Таким образом, лишь 10% случаев гиперферритинемия в сочетании с повышением КНТ >50% у женщин, >60% у мужчин связаны с перегрузкой Fe. У большинства пациентов при нормальном или слегка повышенном уровне КНТ она определяется как результат острой фазы и реактивного повышения уровня СФ.

Лечение гиперферритинемии

Прежде всего, требуется отмена препаратов Fe, исключение алкоголя, употребления пищи, богатой Fe (бобовые, мясо, сухофрукты морепро-

дукты), введение в рацион продуктов с высоким содержанием кальция, аскорбиновой кислоты. Возможно использование гирудотерапии, назначение антикоагулянтов, антиагрегантов.

Представляет интерес применение при НАЖБП с гиперферритинемией гидролизата плаценты человека, препарата Лаеннек. Пептиды в его составе, регулируя уровни гепцидина, снижая синтез Ferr, а также проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, способствуют снижению СФ [16].

Показаны донации крови (до 400 мл в неделю), возможно в виде донорства. Сеансы продолжаются до достижения целевых значений СФ < 50 мкг/л и КНТ < 50%. Флеботомия, как правило, безопасна, эффективна и хорошо переносится. Эритроцитаферез — альтернатива терапевтическому кровопусканию — показал свою экономическую эффективность в индукционную фазу, так как допускает меньше гемодинамических изменений и возвращает ценные компоненты крови [8,14,15].

В дополнение к кровопусканиям либо при противопоказаниях к ним, назначаются хелатирующие препараты, связывающие и выводящие ионы Fe из организма.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован 1 лекарственный препарат деферазирокс (Эксиджад) — пероральный хелатор Fe, — период полувыведения которого составляет 8–16 часов, что позволяет принимать данный препарат 1 раз в день. Он способен контролировать токсичный пул лабильного Fe плазмы и удалять отложения Fe из ткани печени и сердца. Своевременное назначение хелаторной терапии больным с ГХ сердца позволяет существенно снизить частоту смертельных осложнений. Показания для назначения хелаторной терапии изложены в таблице 13.

Так, в гематологическом отделении РостГМУ 20 пациентам с МДС, апластической анемией, первичным миелофиброзом с многочисленными гемотрансфузиями в анамнезе проводилась терапия деферазироксом в дозе 20–30 мг/кг/сутки ежедневно, доза принималась одномоментно в растворённом виде в апельсиновом соке. Спустя 1 месяц после начала лечения назначался витамин С в дозе 100–200 мг/сут. Исходно средний уровень ферритина сыворотки составлял 2320

Таблица/Table 13

Показания к назначению хелаторной терапии деферасироксом

Indications for deferasirox chelation therapy

- | |
|--|
| 1) наличие доказанной перегрузки Fe у трансфузионно-зависимых больных с наследственной патологией эритроцитов (талассемия, серповидно-клеточная болезнь и другие редкие формы наследственных гемолитических анемий), с МДС низкой степени риска (рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром), с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года; апластической анемией, с первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом; |
| 2) наличие доказанной перегрузки Fe у больных гемобластозами или МДС, ожидающих проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток [8,14,15]. |

мкг/л, средний уровень железа — 48,66 мкм/л, КНТ =- 88%, ОЖСС — 32,15 мкм/л. Спустя первые 3 месяца контроль ферритина показал 1320 мкг/л, после коррекции дозы спустя еще 3 мес — 1128мкг\л. Из побочных эффектов наиболее часто отмечались тошнота (в 5случаях), диарея — в 7, боли в животе — в 4, рвота — в 2, сыпь — в 3, боли в верхних отделах живота — в 6 случаях. При уровне ферритина <500 мкг/л проводилась временная отмена препарата спустя 1 год у 6 человек, 1,5 года — у 8, 2 года — у 4. Обследование показало, что на фоне адекватной хелаторной терапии прогрессирования патологии печени и сердца не отмечалось.

Выяснение роли Fe в синтезе нуклеиновых кислот и пролиферации клеток дало толчок новому направлению в развитии противоопухолевой терапии, мишенью которой становится внутриклеточное Fe. Активно разрабатываются новые селективные хелаторы Fe, способные проникать через поверхностную мембрану внутрь клетки; противоопухолевая активность некоторых из них сопоставима с цитотоксическими эффектами доксорубина [5,14,15].

Таким образом, СФ традиционно используется в качестве индикатора уровня Fe в тка-

нях организма либо для выявления состояний перегрузки Fe, либо для дифференциации ЖДА от других типов анемии. Гиперферритинемия — неспецифический симптом, возникающий при ряде иммуновоспалительных, инфекционных, онкологических заболеваний, болезнях печени, а также при перегрузке запасов Fe в организме, которая обнаруживается только у 10% из них.

Приведённые нами данные литературы и собственный опыт позволяют констатировать, что системный гомеостаз Fe необходимо регулярно строго контролировать при тщательном соблюдении условий забора крови на СФ. Контрольные значения концентраций варьируются в зависимости от используемых аналитических методов и исследуемой популяции, возраста и пола. С учётом размаха референсных значений важно у каждого конкретного пациента ориентироваться на его исходный уровень ферритина, определённый на фоне здоровья и благополучия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. Москва; 2020. *Zhelezodefitsitnaya anemiya: klinicheskie rekomendatsii.* Moskva; 2020. (In Russ.)
2. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2015;8(4):355-361. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2015;8(4):355-361. (In Russ.) eLIBRARY ID: 25223915 EDN: VFZIVT
3. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. *Современные представления о железодефицитных анемиях: учебное пособие.* Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ; 2022. Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. *Sovremennye predstavleniya o zhelezodefitsitnykh anemiyakh: uchebnoe posobie.* Rostov-na-Donu: Izd-vo RostGMU; 2022. (In Russ.)
4. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1275(3):161-203. DOI: 10.1016/0005-2728(96)00022-9
5. Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. *Современная ревматология.* 2022;16(2):74-80. Kaleda M.I., Fedorov E.S. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):74-80. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80
6. Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Диагностика и лечение посттрансфузионной перегрузки железом в детской гематологии: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2020;7(3):70-77. Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R.

- Diagnosis and treatment of post-transfusion iron overload in pediatric hematology: literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):70-77. (In Russ.)
DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-70-77
7. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021;10(9):2008. DOI: 10.3390/jcm10092008
 8. Национальные клинические рекомендации. *Перегрузка железом: диагностика и лечение*. М., 2018. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. *Peregruzka zhelezom: diagnostika i lechenie*. М., 2018. (In Russ.)
 9. Синдром беспокойных ног: клинические рекомендации. Москва, 2020. *Sindrom bespokoinykh nog: klinicheskie rekomendatsii*. Moskva, 2020. (In Russ.)
 10. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085-1094. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046
 11. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD007834. DOI: 10.1002/14651858.CD007834.pub3
 12. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6-15. Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6-15. (In Russ.) DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15
 13. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):20-28. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The Role of Ferritin in Assessing COVID-19 Severity. *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2021;18(4):20-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
 14. Кляритская И.Л., Цапак Т.А., Иськова И.А., Шелихова Е.О., Кривой В.В., Максимова Е.В. Гемохроматоз: современное состояние проблемы с позиций клинических рекомендаций, 2022 г. *Крымский терапевтический журнал*. 2022;(4):21-29. Klyaritskaia I.L., Tsapyak T.A., Iskova I.A., Shelikhova E.O., Kryvy V.V., Maksimova E.V. Hemochromatosis: the current state of the problem from the standpoint of clinical guidelines, 2022. *Crimean journal of internal diseases*. 2022;(4):21-29. (In Russ.) eLIBRARY ID: 50012155 EDN: DQMZFS
 15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022;77(2):479-502. Erratum in: *J Hepatol*. 2023;79(5):1341. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
 16. Радченко В.Г., Гриневич В.Б., Иванюк Е.С., Лазебник Л.Б. Роль ферритина в оценке заболеваний печени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(3):432-446. Radchenko V.G., Grinevich V.B., Ivanyuk E.S., Lazebnik L.B. The role of ferritin in liver disease assessment. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(3):432-446. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.200
 17. Шапиев З.М., Кучерук О.В., Синицын В.Е., Мершина Е.А. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления. *Вестник радиологии и рентгенологии*. 2015;(4):54-61. Shapieva Z.M., Kucheruk O.V., Sinitsyn V.E., Mershina E.A. Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2015;(4):54-61. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24041699 EDN: UGCSLH

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0688-0435>; i.snezhko@mail.ru.

Бурнашева Ева Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7818-4776>; burnash-eva@yandex.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7382-8827>; ryabikel@mail.ru.

Дегтерева Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3286-3930>; e.degttereva@mail.ru.

Information about the authors

Yurii V. Shatokhin, Dr.Sci. (Med), Prof. Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand.Sci. (Med), assistant professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0688-0435>; i.snezhko@mail.ru.

Eva V. Burnasheva, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7818-4776>; burnash-eva@yandex.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand.Sci. (Med), assistant professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7382-8827>; ryabikel@mail.ru.

Elena V. Degtereva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3286-3930>; e.degttereva@mail.ru.

Получено / Received: 20.08.2024

Принято к печати / Accepted: 26.08.2024