

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ВАРИАЦИИ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.В. Воейкова

науч. сотрудник, лаборатория возрастной клинической патологии,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Рукавишникова

д.б.н., доцент, зав. клинико-диагностической лабораторией, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»;
вед. науч. сотрудник, лаборатория возрастной клинической патологии,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (Санкт-Петербург, Россия)

Т.А. Ахмедов

к.м.н., доцент, зав. отделом иммунологических исследований клинико-диагностической лаборатории,
СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»;
ст. науч. сотрудник, лаборатория возрастной клинической патологии,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (Санкт-Петербург, Россия)
E-mail: timaxm@mail.ru

А.С. Пушкин

к.м.н., доцент, зав. отделом экстренных исследований клинико-диагностической лаборатории,
СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»;
ст. науч. сотрудник, лаборатория возрастной клинической патологии,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (Санкт-Петербург, Россия)

У.Р. Сагинбаев

науч. сотрудник, лаборатория возрастной клинической патологии,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (Санкт-Петербург, Россия)

О.Г. Орлова

к.б.н., доцент, кафедра физиологии медицинского факультета,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Актуальность. Ферритин – один из белков острой фазы, применяемый как дополнительный диагностический критерий оценки инфекционно-воспалительного процесса в организме. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции особое значение приобретают лабораторные показатели, используемые как при диагностике самой инфекции, так и для определения степени тяжести заболевания и оценки адекватности назначенной терапии. Одним из наиболее часто применяемых аналитов для данных целей служит ферритин.

Цель работы. Изучить изменения уровня ферритина у пациентов пожилого и старческого возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Материал и методы. Проведено исследование крови на концентрацию ферритина у 708 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, лица мужского (46,4%) и женского (63,6%) пола были поделены на три возрастные группы: группа среднего, пожилого и старческого возраста.

Результаты. Пациенты с летальным исходом имели значительно более высокий уровень ферритина. Между возрастными группами среди выписанных нет разницы по уровню ферритина. Однако среди пациентов с летальным исходом уровень ферритина у лиц в возрасте от 60 до 74 лет значительно выше.

Выводы. Значимые различия уровня ферритина обнаружены у пациентов разных возрастных групп. Выявлен более высокий уровень значений ферритина у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: ферритин, COVID-19, пожилой и старческий возраст, биологическая вариация.

Для цитирования: Воейкова А.В., Рукавишникова С.А., Ахмедов Т.А., Пушкин А.С., Сагинбаев У.Р., Орлова О.Г. Клинико-лабораторное значение биологической вариации уровня ферритина при новой коронавирусной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(7):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-07-01>

Ноябрь 2019 г. ознаменовался регистрацией новой нозологической единицы инфекционного заболевания COVID-19 [6]. Новая коронавирусная инфекция была зарегистрирована более чем в 250 странах мира и контаминации подверглось более 50 млн человек. Около 80% переболевших людей перенесли заболевание в легкой форме, а примерно 20% – в тяжелой [1]. Стоит отметить, что наибольший вклад в число лиц с тяжелой формой течения заболевания вносят пациенты пожилого и старческого возраста. Указанный феномен может быть связан с такими патогенетическими механизмами, как снижение иммунитета, а также наличием ряда сопутствующих заболеваний, характерных для данной категории населения [11].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции особое значение приобретают лабораторные показатели, используемые как при диагностике самой инфекции, так и для определения степени тяжести заболевания и оценки адекватности назначенной терапии [4]. Одним из наиболее часто применяемых аналитов для данных целей служит ферритин.

В 1937 г. французский исследователь Лауфбергер впервые смог выделить ферритин из селезенки лошади [10]. Уникальность данного протеина заключалось в значительном содержании железа (около 23%). В то же время в сыворотке крови человека ферритин смогли выделить только спустя несколько лет [2]. С целью разработки методик количественного определения сывороточного ферритина были предложены инновационные способы очистки, базировавшиеся на новых высокочувствительных методах иммунного анализа. Так, в 1972 г. Аддисон с коллегами выделили ферритин в сыворотке крови человека с помощью радиоиммунного анализа [7]. С целью обнаружения корреляции между концентрацией ферритина в сыворотке и общими резервами железа в организме, исследователи анализировали уровень ферритина в сыворотке у здоровых лиц, пациентов с дефицитом и профицитом железа. Было установлено, что содержание ферритина в сыворотке повышено у лиц с высоким уровнем железа и снижено у пациентов с железodefицитными болезнями. На основании многочисленных опытов в 1975 г. Джейкобс и Уорвуд пришли к заключению, что анализ сывороточного ферритина это «полезный и удобный метод оценки состояния хранения железа» [8]. Определение концентрации ферритина остается актуальным и на сегодняшний день. В то же время установлено, что многие дополнитель-

ные факторы, включая воспаление, инфекцию и злокачественные новообразования, способные повышать содержание ферритина в сыворотке, затрудняют интерпретацию этого показателя [3]. Необходимо подчеркнуть, что в клиническом использовании ферритина отчасти сохраняется некий эмпирический подход, поскольку фундаментальные аспекты биологии сывороточного ферритина все еще остаются до конца не выясненными: его происхождение, секреторный путь, рецепторные взаимодействия и клеточные эффекты [13].

Сывороточный ферритин является маркером острого и хронического воспаления и неспецифически повышается при широком спектре воспалительных состояний, таких как хроническое заболевание почек, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания, острая инфекция и злокачественные новообразования [12]. Повышенное содержание ферритина при данных состояниях отражает увеличение общего запаса железа в организме, но, как ни парадоксально, эти запасы изолированы и недоступны для кроветворения, что приводит к анемии воспаления [5]. Предполагается, что этот относительный дефицит железа при воспалении и злокачественных новообразованиях развивается как защитный механизм, ограничивающий использование сывороточного железа патогенами и опухолями.

Ферритин – это белок, который отвечает в организме за усвоение железа. Он связывает свободные ионы железа, тем самым нейтрализуя их токсические свойства и повышая растворимость [9]. Стоит также отметить, что ферритин является белком острой фазы, одна из биологических ролей которого – опсонизация – перевод патогенных агентов в более доступную форму для фагоцитоза иммунными клетками неспецифической защиты. С данными процессами связывают биологическую роль ферритина как активатора неспецифического иммунного ответа, привод к увеличению количества макрофагов, которые в свою очередь выделяют цитокины для борьбы с инфекцией в организме. При этом неконтролируемое количество цитокинов может привести к возникновению «цитокинового шторма» [1]. При таком патологическом состоянии клетки иммунитета оказывают воздействие не только на возбудителя и пораженные ткани, но и на все остальные органы, что часто приводит к гибели пациента. В зоне особого риска находятся пациенты пожилого возраста и пациенты с хроническими тяжелыми заболеваниями.

Цель исследования – изучение изменения уровня ферритина у пациентов пожилого и старческого возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование крови на концентрацию ферритина у 708 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые находились на лечении в СПб ГБУЗ ГМПБ № 2 с марта 2020 г. по март 2021 г. Лица мужского (258 человек; 46,4%) и женского (450 человек; 63,6%) пола, с подтвержденным диагнозом COVID-19, были поделены на три возрастные группы: среднего возраста (от 44 до 59 лет), пожилого возраста (от 60 до 74 лет) и старческого возраста (от 75 до 89 лет).

Количественное определение уровня ферритина в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах Architect i2000 и i1000 (Abbott, США). Реагенты Quantia Ferritin использовались для количественного определения ферритина в сыворотке крови человека на системе ARCHITECT cSystems™. ARCHITECT Ferritin – двухступенчатый иммуноанализ, предназначенный для определения наличия ферритина в сыворотке и плазме крови человека, с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ) и гибкого протокола анализа

Chemiflex. Результаты концентрации ферритина выражаются в нанogramмах на миллилитр на основании Международного стандарта ВОЗ.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие системных аутоиммунных, онкологических заболеваний в анамнезе.

Конечные точки исследования: неблагоприятные исходы – летальный и нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 суток; благоприятный – выписка из стационара без пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Статистический анализ выполняли с применением лабораторной информационной системы «Ариадна». Статистическую обработку производили с помощью пакета прикладных программ «SPSS Statistics 17.0» с применением критерия Фишера. Для каждого массива данных проводился расчет описательной статистики: средняя арифметическая (M), стандартная ошибка, стандартное отклонение (S), медиана (Me), эксцесс, асимметричность, квартили (Q1, Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с летальным исходом имели значительно более высокий уровень ферритина по сравнению с сопоставимой группой выписанных пациентов (рис. 1).

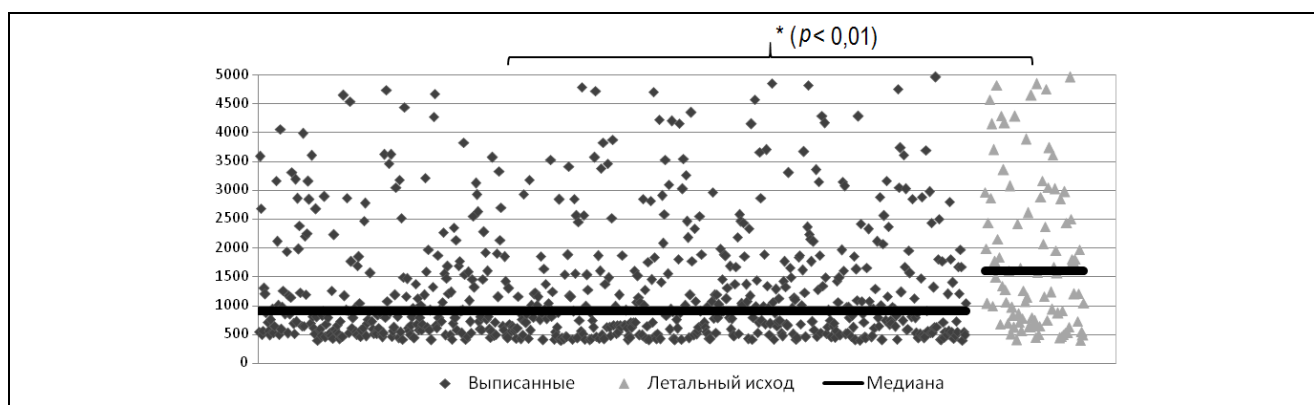


Рис. 1. Сравнение уровня ферритина (нг/мл) у выписанных пациентов и пациентов с летальным исходом

Из рис. 1 видно, что уровень ферритина в сыворотке крови у группы пациентов с летальным исходом был значимо выше ($p < 0,01$) по сравнению с группой выписанных. Обнаруженная особенность позволяет предположить наличие связи между описываемым анализом и патогенезом COVID-19. Вероятно, это связано с тем, что при новой коронавирусной инфекции возможно разви-

тие такого феномена, как «цитокиновый шторм», сопровождаемого мощным выбросом белков острой фазы, в том числе ферритина.

Между возрастными группами среди выписанных нет разницы по уровню ферритина (рис. 2). Однако среди пациентов с летальным исходом уровень ферритина у людей в возрасте от 60 до 74 лет был значительно выше (рис. 3).

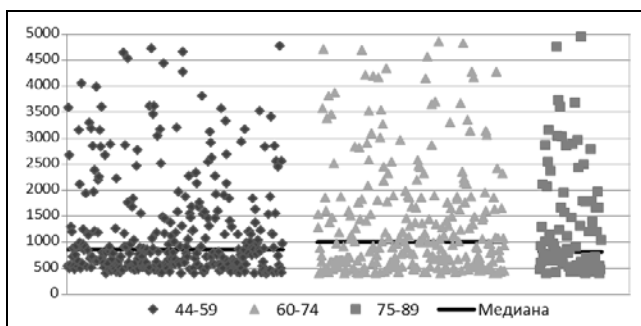


Рис. 2. Уровень ферритина (нг/мл) в разных возрастных группах у выписанных пациентов

Наличие значимых возрастных особенностей уровня ферритина только среди групп с летальным исходом можно обосновать тем, что у лиц старшей возрастной группы имеет место быть феномен «возрастного десинхроноза», связанный с нейро-эндокринной дисрегуляцией. Стоит отметить, что неблагоприятное течение заболевания, как правило, сопровождается декомпенсацией адаптационных механизмов, что, помимо всего прочего, сопровождается и резким возрастанием белков острой фазы, в том числе ферритина.

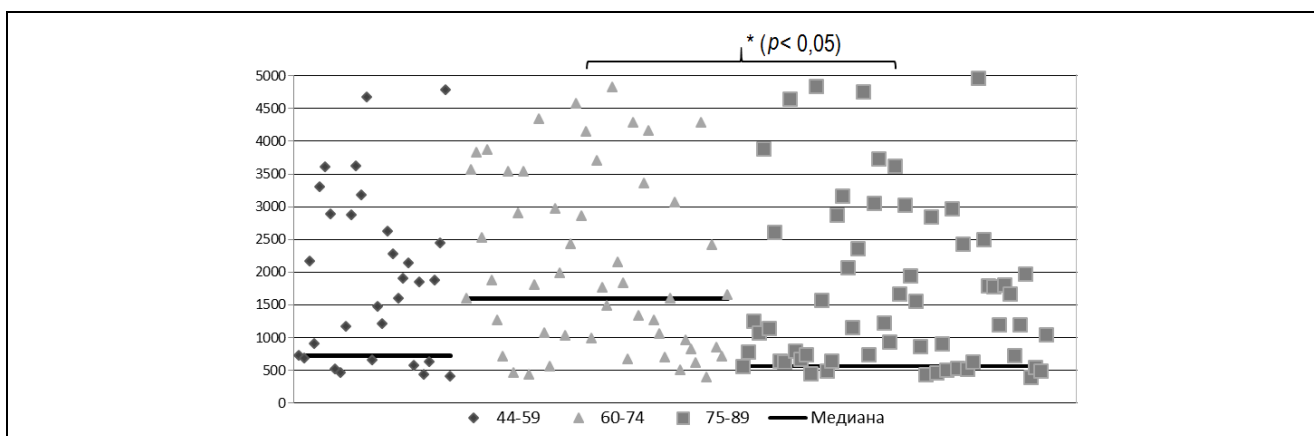


Рис. 3. Уровень ферритина (нг/мл) в разных возрастных группах у пациентов с летальным исходом

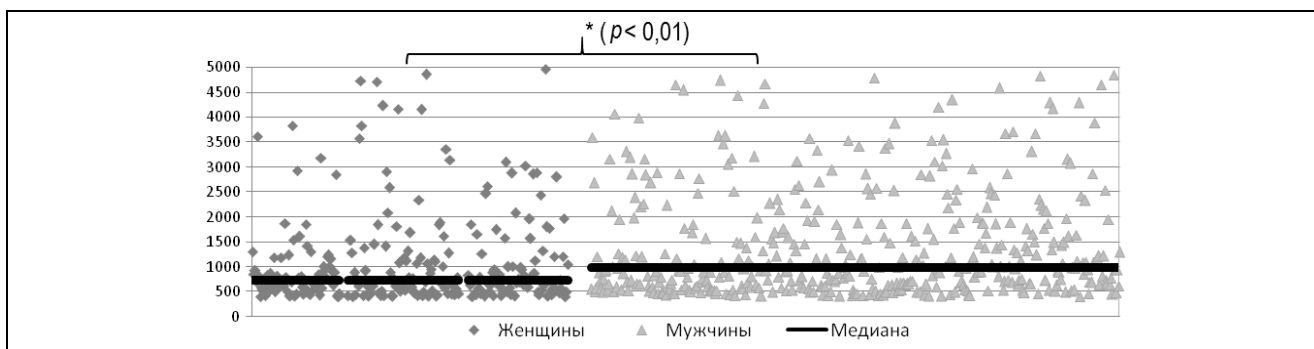


Рис. 4. Сравнение уровня ферритина (нг/мл) у выписанных пациентов по половому признаку

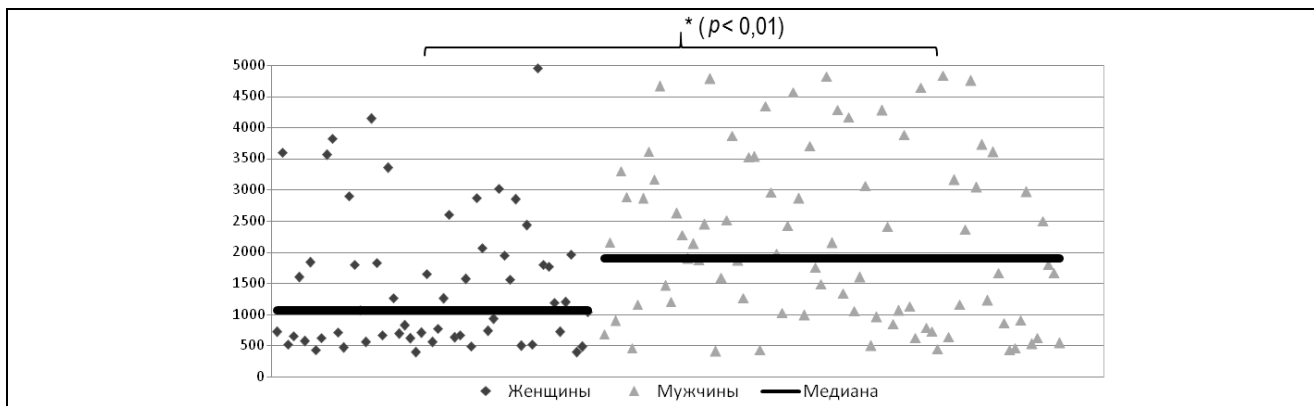


Рис. 5. Уровень ферритина (нг/мл) у пациентов с летальным исходом по половому признаку

Таблица. Концентрация ферритина (нг/мл) в сыворотке крови у пациентов разных возрастных групп с COVID-19

Группа		Me (Q1–Q3)	Н-критерий Краскела–Уоллиса
Женщины		724,8 (509,8–1277,5)	$p = 0,00001$
Мужчины		986,0 (625,9–1901,4)	
45–59 лет		854,4 (570,3–1574,7)	$p = 0,28727$
60–74 лет		1000,7 (620,5–1842,0)	
75–89 лет		817,6 (548,4–1809,9)	
Выписанные		904,1 (577,39–1764,9)	$p = 0,00002$
Пациенты с летальным исходом		1607,2 (735,3–2862,8)	
Пациенты с летальным исходом	45–59 лет	731,4 (686,2–2877,9)	$p = 0,18475$
	60–74 лет	1600,0 (970,2–3536,4)	$p = 0,03362$
	75–89 лет	565,0 (649,4–2506,2)	
Пациенты с летальным исходом	Женщины	1077,3 (637,8–1963,6)	$p = 0,00082$
	Мужчины	1908,0 (997,6–3180,3)	

У мужчин уровень ферритина достоверно выше, чем у женщин, как среди выписанных, так и пациентов с летальным исходом (рис. 4 и 5).

Как видно из рис. 4, концентрация ферритина у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Стоит отметить, что результаты сравнительной оценки по гендерным различиям уровня ферритина в сыворотке крови коррелируют с физиологическими особенностями в отношении концентрации общего белка и уровня гемоглобина в зависимости от пола. Так, установлено, что содержание данных анализов у мужчин несколько выше по сравнению с лицами женского пола.

На рис. 5 аналогичная картина прослеживается и среди пациентов с летальным исходом.

Как видно из таблицы, по уровню ферритина в сыворотке крови статистически значимые различия были обнаружены в зависимости от пола. Так, у мужчин концентрация данного белка была достоверно выше ($p = 0,00001$), чем у лиц женского пола. Кроме того, отмечено значимое отличие уровня ферритина в зависимости от исхода заболевания: у пациентов с летальным исходом показатель был достоверно выше ($p = 0,00002$) по сравнению с выписанными пациентами. Следует также отметить, что обнаружены значимые различия в зависимости от возрастных особенностей

пациента: среди пациентов с летальным исходом наибольший уровень ферритина был зарегистрирован у пациентов пожилого возраста, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя группы старческого возраста.

Таким образом, обнаружены статистически значимые различия по уровню ферритина в сыворотке крови в зависимости от гендерных, возрастных особенностей пациентов. Более высокий уровень ферритина среди лиц мужского пола, видимо, связан с физиологическими особенностями, в том числе с нейрогуморальной регуляцией. Достоверные различия концентрации ферритина также выявлены в зависимости от течения и исхода новой коронавирусной инфекции. Так, в группе лиц с летальным исходом данный показатель был значимо выше по сравнению с аналогичным среди выписанных пациентов. Следовательно, ферритин как аналит имеет прогностический потенциал и может быть применен в качестве предиктора течения заболевания.

ВЫВОДЫ

Пациенты с летальным исходом имели значительно более высокий уровень ферритина. Между возрастными группами среди выписанных нет разницы по уровню ферритина. Однако среди па-

циентов с летальным исходом уровень ферритина у лиц в возрасте от 60 до 74 лет значительно выше.

Таким образом, обнаружены статистически значимые различия уровня ферритина у пациентов разных возрастных групп. Более высокие значения ферритина у лиц пожилого возраста, вероятно, связаны с нарушением работы иммунной системы и, соответственно, более тяжелыми осложнениями при COVID-19.

Проведенные исследования выявили более высокий уровень значений ферритина в группе лиц пожилого возраста от 60 до 74 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Определение концентрации ферритина в сыворотке крови лиц пожилого возраста с подтвержденным диагнозом COVID-19 может быть использовано для определения прогноза течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в совокупности с такими показателями как: С-реактивный белок, D-димер, прокальцитонин и т.п.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на системы иммунитета, гемостаза и уровень цитокинов у пациентов с различными заболеваниями. Перспективы применения при COVID-19. *Врач.* 2020; 7:18-26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04> [Kuznik B.I., Khavinson V.Kh. The effect of thymalin on the immune system, hemostasis and cytokines level in patients with various diseases. Prospects for application in case of covid-19. *Vrach.*2020; 7:18-26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-04> (in Russ.)]
- Addison G.M., Beamish M.R., Hales C.N., Hodgkins M., Jacobs A., Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol* 1972; 25:326–329. [PubMed: 5063755]
- Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009; 46:387–393. [PubMed: 19786207]
- Gao Y., Li T., Han M., et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92(27): 791-796. DOI:10.1002/jmv.25770
- Hintze K.J., Theil E.C. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63:591–600. [PubMed: 16465450]
- Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet.* 2020; 395:497–506
- Jacobs A., Miller F., Worwood M., Beamish M.R., Wardrop C.A. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br. Med. J.* 1972; 4:206–208. [PubMed: 5082548]
- Jacobs A., Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292:951–956. [PubMed: 1090831]
- Kalantar-Zadeh K., Kalantar-Zadeh K., Lee G.H. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1 Suppl 1:S9–S18. [PubMed: 17699375]
- Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. *Bulletin de la Societe de chimie biologique.* 1937; 19:1575–1582.
- Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far? *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; 83(6):534-536. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318
- Weinberg E.D., Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. *J. Alzheimers. Dis.* 2008; 13:451–463. [PubMed: 18487852]
- Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6:457–463. [PubMed: 17643933]

Поступила 28 апреля 2021 г.

CLINICAL-LABORATORY VALUE OF BIOLOGICAL VARIATION OF FERRITIN LEVEL IN NEW CORONAVIRAL INFECTION IN ELDERLY AND SENILE AGE

© Authors, 2021

A.V. Voeikova

Research Scientist, Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical (Saint-Petersburg, Russia)

S.A. Rukavishnikova

Dr.Sc. (Med.), Associate Professor, St.-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2»; Leading Research Scientist, Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Saint-Petersburg, Russia)

T.A. Akhmedov

Ph.D. (Med.), Associate Professor, St.-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2»; Senior Research Scientist, Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Saint-Petersburg, Russia)

E-mail: timaxm@mail.ru

A.S. Pushkin

Ph.D. (Med.), Associate Professor, St.-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2»; Senior Research Scientist, Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Saint-Petersburg, Russia)

U.R. Saginbaev

Research Scientist, Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Saint-Petersburg, Russia)

O.G. Orlova

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, St. Petersburg State University (Saint-Petersburg, Russia)

Relevance. Ferritin is one of the acute phase proteins used as an additional diagnostic criterion for assessing the infectious-inflammatory process in the body. In the context of the pandemic of a new coronavirus infection, laboratory indicators used both in diagnosing the infection itself and in determining the severity of the disease and assessing the adequacy of the prescribed therapy are of particular importance. One of the most commonly used analytes for these purposes is ferritin.

Purpose of the work. Study changes in ferritin levels in elderly and senile patients with a confirmed diagnosis of COVID-19.

Material and methods. A blood study was conducted on the concentration of ferritin in 708 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, male (46.4%) and female (63.6%) were divided into three age groups: middle, elderly and senile age group.

Results. Fatal patients had significantly higher levels of ferritin. There is no difference in ferritin between age groups among those discharged. However, among fatal patients, the level of ferritin in persons aged 60 to 74 years is significantly higher.

Conclusions. Significant differences in ferritin levels were found in patients of different age groups. A higher level of ferritin values in the elderly was identified.

Key words: ferritin, COVID-19, old and old age, biological variation.

For citation: Voeikova A.V., Rukavishnikova S.A., Akhmedov T.A., Pushkin A.S., Saginbaev U.R., Orlova O.G. Clinical-laboratory value of biological variation of ferritin level in new coronaviral infection in elderly and senile age. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(7):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-07-01>



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Камадол (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Леспефлан (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипозотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45
 Факс: 8(495)712-09-18;
 e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru