



Заключения экспертов по проблеме «Гиперферритинемия».

Приняты на секционных заседаниях 27-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России 15 ноября 2024 г. и 29-го Национального Конгресса Терапевтов 21 ноября 2024 г.

Гиперферритинемия при полиорганной патологии. Диагностические критерии и стратегия лечения с использованием стандартизированных экстрактов плаценты при метаболической жировой болезни печени

Лазебник Л.Б.¹, Громова О.А.², Торшин И.Ю.³, Ефимова Л.П.³, Калинин А.Л.⁴, Азимода С.М.⁵, Богачева Т.Е.⁶, Максимов В.А.⁷, Бордин Д.С.^{1,8}, Дубцова Е.А.⁸, Оковитый С.В.⁹, Шатохин Ю.В.¹⁰

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоаркувская, д. 4, Москва, Россия)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 211933, Россия)

³ Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», (пр. Ленина, д. 1 г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, 628412, Россия)

⁴ МГУ имени М.В. Ломоносова, (Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10 г. Москва, 119192, Россия)

⁵ ГУ «Институт Гастроэнтерологии Республики Таджикистан», (ул. Маяковского, 2, Душанбе, Таджикистан)

⁶ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, (Шереметевский проспект, 8, г. Иваново, 153012, Россия)

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы, (Новогиреевская ул. 1, Москва, 111123, Россия)

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Профессора Попова, д. 4, Санкт-Петербург, 197376, Россия)

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Громова О.А., Торшин И.Ю., Ефимова Л.П., Калинин А.Л., Азимода С.М., Богачева Т.Е., Максимов В.А., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Оковитый С.В., Шатохин Ю.В. Гиперферритинемия при полиорганной патологии. Диагностические критерии и стратегия лечения с использованием стандартизированных экстрактов плаценты при метаболической жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(4): ...-... doi: 10.31146/1682-8658-ecg-236-4-...-...

✉ Для переписки:

Громова

Ольга Алексеевна

unesco.gromova

@gmail.com

Лазебник Леонид Борисович, Вице-президент РНМОТ, профессор кафедры поликлинической терапии Лечебного факультета; Президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), д.м.н., гастроэнтеролог

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник

Ефимова Лариса Петровна, к.м.н., доцент кафедра внутренних болезней к.м.н., доцент, зав. отделением медицинской профилактики, главный внештатный специалист по терапии комитета по здравоохранению г. Сургута

Калинин Александр Леонидович, Руководитель центра медицины сна Университетской клиники МНОИ, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний

Азимода Саодат Мустафо, зам. директора, Зав.кафедры гастроэнтерологии и диетологии

Богачева Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии

Максимов Валерий Алексеевич, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и патологии верхних отделов пищеварительного тракта

Дубцова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), заведующий гематологическим отделением клиники; главный внештатный гематолог Минздрава по ЮФО и СКФО (Ростов-на-Дону)

Резюме

Ферритин – белок метаболизма железа, участвующий в хранении и в защите ионов железа от неконтролируемого окисления. Уровень ферритина в сыворотке крови используется как биомаркер для оценки состояния гомеостаза железа. Однако хранение железа – не единственная биологическая функция ферритина. Ферритин является важным биомаркером острого и хронического воспаления и уровни ферритина более 500–1000 нг/мл могут указывать на воспалительные процессы различного генеза, так что при наличии у пациента воспалительного процесса интерпретация уровня ферритина в сыворотке усложняется. Гиперферритинемия (уровни ферритина 500 нг/мл и выше) сопровождается не только перегрузкой железом, но и заболеваниями печени, резистентность к инсулину, сердечнососудистую и цереброваскулярную патологию, COVID-19 (для которого характерна полиорганная дисфункция), отдельные гематологические расстройства (синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) и соответствует более тяжёлому течению этих патологий. Результаты анализа 34266 публикаций по ферриту, осуществленного математическими методами топологического анализа данных, позволяют утверждать, что для оценки состояния гомеостаза железа ферритин (который, одновременно, является маркером острого и хронического воспаления) должен использоваться только в сочетании с другими биомаркерами (трансферрином, гемоглобином, гепцидином и др.).

Диагностические критерии, включающие уровни ферритина в сыворотке крови, должны учитывать коморбидный фон пациента. В зависимости от патологии, уровни ферритина могут изменяться на 4 порядка: от 10–20 нг/мл для железодефицитной анемии до 900000 нг/мл в отдельных случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Для болезней перегрузки железом, синдрома активации макрофагов, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и нарушений свертывания крови характерны пороговые значения ферритина в диапазоне 1000–6000 нг/мл; для лейкозов, переливаний крови, COVID-19 и других вирусных инфекций – 500–1000 нг/мл. В то же время, для бактериальных инфекций, заболеваний печени и почек, сахарного диабета, сосудистых и нейродегенеративных патологий диагностически интересны пороговые значения ферритина в диапазоне 300–500 нг/мл, которые приблизительно соответствуют установленным для ферритина референсным интервалам для взрослых.

Терапевтическая стратегия заболеваний печени и других патологий должна учитывать гиперферритинемия как индикатор более тяжёлого течения заболевания, в т.ч. вследствие цитолиза различных тканей при полиорганной патологии. Для терапии заболеваний, осложнённых гиперферритинемией, не имеется установленных препаратов. Фундаментальные и клинические исследования показывают, что препараты на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) могут эффективно применяться при полиорганной патологии, осложнённой гиперферритинемией. Пептиды, входящие в состав стандартизированных ГПЧ, способствуют, одновременно, снижению хронического и избыточного острого воспаления, нормализуют обмен железа (в т.ч. тормозят развитие гемосидероза тканей), проявляют регенераторное действие на повреждённую паренхиму органов.

Ключевые слова: пороговые значения уровней ферритина, биомаркеры и предикторы, гиперферритинемия, гемосидероз, полипептидная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperferritinemia in Multiorgan Disease. Diagnostic Criteria and Treatment Strategy Using Standardized Placental Extracts in Metabolic Fatty Liver Disease

L.B. Lazebnik¹, O.A. Gromova², I.Yu. Torshin², L.P. Efimova³, A.L. Kalinkin⁴, S.M. Azimoda⁵, T.E. Bogacheva⁶, V.A. Maksimov⁷, D.S. Bordin^{1,8}, E.A. Dubtsova⁸, S.V. Okovity⁹, Yu.V. Shatokhin¹⁰

¹ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

² Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, (4 bldg 2, Vavilov Str., Moscow, 211933, Russia)

³ Surgut State University, (1, Lenin Avenue, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, 628403, Russia)

⁴ Lomonosov Moscow State University, (27, building 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119192, Russia)

⁵ State Institution "Institute of Gastroenterology of the Republic of Tajikistan", (2, Mayakovskiy Str., Dushanbe, Tajikistan)

⁶ Ivanovo State Medical University, (8, Sheremetevskiy Prospect, Ivanovo, 153012, Russia)

⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya Str., Moscow, 125993, Russia)

⁸ State Medical Institution of MCSC named after A.S. Loginov DZM, (1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)

⁹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, (4 Prof. Popov Str., Saint Petersburg, 197376, Russia)

¹⁰ Rostov State Medical University, (29, Nakhichevansky Line, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Efimova L.P., Kalinkin A.L., Azimoda S.M., Bogacheva T.E., Maksimov V.A., Bordin D.S., Dubtsova E.A., Okovity S.V., Shatokhin Yu.V. Hyperferritinemia in Multiorgan Disease. Diagnostic Criteria and Treatment Strategy Using Standardized Placental Extracts in Metabolic Fatty Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(4): ...-... (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-236-4-...-...

✉ *Corresponding author:*
Olga A. Gromova
 unesco.gromova@gmail.com

Leonid B. Lazebnik, Vice-President of the Russian Scientific Medical and Dental Society, Professor of the Department of Outpatient Therapy of the Faculty of Medicine; President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOGR), MD, gastroenterologist; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher; *Scopus Author ID: 7003589812, ORCID: 0000-0002-7663-710X, Researcher ID: J-4946-2017, SPIN: 6317-9833*

Ivan Yu. Torshin, PhD in Physics and Mathematics, PhD in Chemical Sciences, Leading Researcher; *Scopus Author ID: 7003300274, ORCID: 0000-0002-2659-7998, Researcher ID: G-7683-2018, SPIN: 1375-1114*

Larisa P. Efimova, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Prevention, Chief Therapist, Healthcare Committee of Surgut; *ORCID: 0000-0003-4631-0701*

Alexander L. Kalinkin, Head of the Sleep Medicine Center of the University clinic, leading researcher of the Department of Age-Related Diseases; *ORCID: 0000-0002-5324-4733*

Saodat M. Azimzoda, Deputy Director, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics of the, Doctor of Medical Sciences; *ORCID: 0009-0005-7243-0709*

Tatiana E. Bogacheva, PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Pharmacology; *ORCID: 0000-0002-5042-4886*

Valery A. Maksimov, Honored Scientist, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dietetics and Nutrition; *ORCID: 0000-0003-4120-1071*

Dmitry S. Bordin, Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology; Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Bile Tract and Pathology of the Upper Digestive Tract; *ORCID: 0000-0003-2815-3992*

Elena A. Dubtsova, Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher; *Scopus Author ID: 6506391349, ORCID: 0000-0002-6556-7505*

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor; *ORCID: 0000-0003-4294-5531*

Yuri V. Shatokhin, MD, Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics, and laboratory genetics), Head of the Hematology Department of the Clinic; Chief Hematologist of the Ministry of Health for the Southern and North Caucasian Federal Districts (Rostov-on-Don)

Summary

Ferritin is an iron metabolism protein involved in the storage and protection of iron ions from uncontrolled oxidation. Serum ferritin levels are used as a biomarker to assess iron homeostasis. However, iron storage is not ferritin's only biological function. Ferritin is an important biomarker of acute and chronic inflammation, and ferritin levels above 500–1000 ng/mL can indicate inflammatory processes of various origins. Therefore, in patients with existing inflammation, interpreting serum ferritin levels becomes more complex. Hyperferritinemia (ferritin levels of 500 ng/mL and above) accompanies not only iron overload but also liver disease, insulin resistance, cardiovascular and cerebrovascular pathology, COVID-19 (characterized by multiple organ dysfunction), and certain hematological disorders (macrophage activation syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis) and corresponds to a more severe course of these pathologies. The results of an analysis of 34,266 publications on ferritin, conducted using mathematical methods of topological data analysis, suggest that ferritin (which is also a marker of acute and chronic inflammation) should only be used in combination with other biomarkers (transferrin, hemoglobin, hepcidin, etc.) to assess iron homeostasis.

Diagnostic criteria that include serum ferritin levels should take into account the patient's comorbidity. Depending on the pathology, ferritin levels can vary by four orders of magnitude: from 10–20 ng/ml for iron deficiency anemia to 900,000 ng/ml in individual cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ferritin thresholds in the range of 1000–6000 ng/ml are typical for iron overload diseases, macrophage activation syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, and coagulation disorders; ferritin thresholds in the range of 500–1000 ng/ml are typical for leukemia, blood transfusions, COVID-19, and other viral infections. At the same time, for bacterial infections, liver and kidney diseases, diabetes mellitus, vascular and neurodegenerative pathologies, threshold values of ferritin in the range of 300–500 ng/ml are of diagnostic interest, which approximately correspond to the established reference intervals for ferritin for adults.

Therapeutic strategies for liver disease and other pathologies should consider hyperferritinemia as an indicator of a more severe course of the disease, including due to cytolysis of various tissues in multiorgan pathology. There are no established drugs for the treatment of diseases complicated by hyperferritinemia. Basic and clinical research shows that drugs based on standardized human placental hydrolysates (HPH) can be effectively used in multiorgan pathology complicated by hyperferritinemia. The peptides contained in standardized HPH simultaneously help reduce chronic and excessive acute inflammation, normalize iron metabolism (including inhibiting the development of tissue hemosiderosis), and exhibit a regenerative effect on damaged organ parenchyma.

Keywords: ferritin threshold values, biomarkers and predictors, hyperferritinemia, hemosiderosis, polypeptide therapy

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ферритин – внутриклеточный белок, запасающий железо. Ферритин представляет собой глобулярный белковый комплекс диаметром 12 нм, состоящий из 24 белковых субъединиц, образующих накапсулу с множественными взаимодействиями

металл-белок. Каждая ферритиновая сфера содержит около 4000 ионов железа и высвобождает эти ионы контролируемым образом, действуя как буфер против дефицита железа и перегрузки железом. До 30% запасов железа в печени, селезенке,

костном мозге, мышечной ткани хранятся именно в ферритине.

Ферритин состоит из двух субъединиц L «легкая» (19 кДа) и H «тяжелая» (21 кДа). H-субъединицы обладают феррооксидазной активностью преобразования Fe²⁺ в ионы Fe³⁺. В большинстве типов клеток ферритин содержится в виде цитозольного белка, небольшие количества которого секретируются в сыворотку (референсный интервал ферритина для взрослых составляет 10–120 мкг/л для женщин и 20–250 мкг/л для мужчин). Основная биологическая функция ферритина (гомеостаз железа) побудила использовать уровни ферритина в крови в качестве диагностического теста при железодефицитной анемии [1].

Хранение железа/феррооксидазы – не единственные биологические функции ферритина. Ферритин является важным биомаркером инфекционного воспаления наряду с С-реактивным белком (СРБ) и интерлейкинами IL-1 β , IL-6, IL-18 [2]. Концентрация ферритина резко возрастает не только при перегрузке железом, но и при наличии инфекции (белок острой фазы), при дисфункции печени, нервной анорексии, аноксии, аутоиммунных или опухолевых заболеваниях, тяжелом течении ОРВИ. При COVID-19 и других вирусных пневмониях уровни ферритина резко возрастают, в т.ч. за счёт массовой гибели эритроцитов [3]. И наоборот, низкий уровень ферритина может наблюдаться не только при дефиците железа, но и при гипотиреозе, дефиците витамина С, целиакии, синдроме беспокойных ног [4].

Весьма наглядной иллюстрацией важности ферритина как биомаркера именно полиорганной

дисфункции является ассоциация между повышенными уровнями ферритина в крови и смертностью от коронавирусной пневмонии. Прцентное соотношение «ферритин: лимфоциты» может применяться для прогнозирования смертности от COVID-19 (чувствительность – 84%, специфичность – 87%) [5, 6]. Повышенный ферритин (>1380 нг/мл) связан с системным воспалением и 70%-м возрастанием риска смертности при остром респираторном дистресс-синдроме (О.Ш. 1,71, 95% ДИ 1,01–2,90) [7]. Среди других изученных биомаркеров (прокальцитонин, СРБ и др.) именно гиперферритинемия (предиктор «ферритин>1000 нг/мл») характеризовалась наибольшей информативностью как предиктор смертности пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии (площадь под кривой 0,82, 95% ДИ 0,74–0,91) [8].

Цель настоящего консенсуса экспертов – систематизация информации о ферритине как о диагностическом биомаркере и формулировка подходов для лечения полиорганной патологии (включаящей поражения печени), сопровождающейся гиперферритинемией. Методами топологического анализа данных был изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по ферритину (более 34000), включая публикации исследований ассоциации между уровнями ферритина в сыворотке крови и состоянием пациентов при различных патологиях. Показаны перспективы использования препаратов на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) как патофизиологического средства для снижения гиперферритинемии.

Результаты систематического компьютерного анализа исследований ферритина

Проведен анализ 34266 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ферритина (запрос «ferritin» в базе биомедицинских публикаций PUBMED). Данный массив публикаций включил результаты 36 мета-анализов и 2672 исследований, в которых изучались корреляции между концентрациями ферритина в сыворотке крови и клиническими характеристиками пациентов. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 34270 текстов, случайно выбранных из 183679 публикаций, найденных по запросу «Biomarkers/blood [MESH Terms] NOT ferritin». Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [9, 10–12].

Для исключения текстов, носящих выражено манипулятивный характер [11], массив из 34266 публикаций был проверен системой ANTIFAKE (www.antifake-news.ru). В результате, было идентифицировано только 185 публикаций с выраженно отрицательными значениями бета-балла (менее –10, см. описание процедуры расчета в работе [11]), т.е. публикаций, в которых манипулятивный контент преобладал над содержательным.

Типичным примером таких публикаций являлись тексты, описывающие попытки применения

ультра-дорогих препаратов для блокады интерлейкинов; публикации, в которых представители т.н. «развитых» англосаксонских стран описывают положение дел с анемией в развивающихся странах; попытки проведения систематических анализов эффектов препаратов железа без учета фармацевтических форм железа; недействительные (ретрагированные) «систематические анализы», продаваемые под торговой маркой Cochrane, исследования, в которых ферритин считался *исключительно* маркером гомеостаза железа и т.п. Данные «исследования» отличались многочисленными нарушениями основ фармакологии, клинической медицины, биохимии и анализа данных поэтому, вследствие очевидно низкого научного качества, были исключены из дальнейшего рассмотрения.

В ходе систематического анализа 34266 публикаций были выделены 252 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по ферритину от публикаций по другим биомаркерам крови (контрольная выборка, см. выше). Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих клинических и лабораторных коррелятов ферритина (рис. 1).

Экспертный анализ терминов, представленных на диаграмме на рис. 1, позволил выделить наиболее интересные, на наш взгляд, направления клинических исследований ферритина как биомаркера:

1. воспроизводимость результатов применения методов определения ферритина в крови;
2. связь с метаболизмом железа (перегрузка железом, железодефицитная анемия, талассемия);
3. синдром активации макрофагов и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;

4. опухолевые патологии;
5. последствия трансплантации;
6. COVID-19 и другие вирусные инфекции;
7. бактериальные инфекции;
8. нарушения свертывания и агрегации крови;
9. гиперферритинемия при различных хронических коморбидных патологиях (заболевания печени и почек, сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет и др.).

Методы определения ферритина в крови

Для измерения уровней ферритина в сыворотке крови (сывороточного ферритина, СФ) используются методы

- Агглютинативные;
- Радиометрические;
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- иммунохемилюминесценция (Abbott Architect, ADVIA Centaur, Roche ECLIA);
- иммунотурбидиметрический анализ (Tintquant).

В метаанализе эффективности лабораторных методов измерения концентраций ферритина в сыворотке или плазме человека были оценены 252 исследования, в том числе 187 исследований в качественном анализе и 148 в метаанализе [13]. Наиболее часто используемые методы включали нерадиометрические и агглютинационные методы. Общая ошибка большинства описываемых методов измерения ферритина составила $8,9 \pm 8,7\%$ (ДИ 7,44–10,35%; $n=136$). Суммарный коэффициент регрессии составил 0,98 среди всех проанализированных методов без статистических различий

в концентрации ферритина в диапазоне от 2,3 до 1454 нг/мл. Лабораторные методы, наиболее часто используемые для определения концентраций ферритина, имеют сопоставимую точность и производительность.

Подчеркнём, что уровень ферритина никогда нельзя рассматривать строго как маркер «перегрузки железом». Это было проиллюстрировано, в частности, во время анализа чрезвычайно повышенных уровней ферритина в сыворотке в университетской больнице: сопутствующие заболевания и клиническая значимость ($n=1826$) у 122 пациентов (6,7%) отмечена гиперферритинемия (ферритин выше 1000 нг/мл). Связанные с гиперферритинемией клинические синдромы включали [14]:

- заболевание печени (20%),
- заболевание почек (18%),
- злокачественные заболевания (18%),
- инфекцию (17%),
- системные инфекции, не связанные с ВИЧ (16%),
- частые переливания крови (11%, самые высокие уровни ферритина).

Референсные интервалы ферритина

Референсные интервалы (РИ), установленные для лабораторных тестов, играют важнейшую роль для интерпретации результатов исследований СФ (табл. 1). Следует отметить, что большинство РИ, найденных в литературе, установлены для американских или европейских популяций. Анализ 61 исследования РИ включил выборку данных для 21882 женщин и 23650 мужчин. Среднее значение нижней границы нормы составило 9 мкг/л (межквартильный размах 5–15) у женщин и 25 мкг/л (межквартильный размах 16–44) у мужчин, что подтверждает используемые РИ по СФ, приведенные в табл. 1. Однако, следует отметить, что в 49% исследований не проводили оценку состояния

гомеостаза железа у участников, у которых измеряли уровни СФ [15, 16].

Референсные интервалы, приведённые в табл. 1, указывают на значительные различия в значениях СФ в зависимости от возраста и пола. Средние значения СФ у новорождённых довольно высоки (около 200 мкг/л). От 2 до 12 лет средние значения СФ составляют приблизительно 30 мкг/л как для мальчиков, так и для девочек. У детей этого возраста СФ >100 мкг/л наблюдаются только в контексте воспалительных заболеваний, злокачественных заболеваний или ювенильного наследственного гемохроматоза [17]. Значения >200 мкг/л у женщин показывают значительный эффект возраста и наблюдаются у 3%, 10% и 17% женщин в возрасте 30–50 лет, 50–70 лет и >70 лет соответственно [18]. В мультиэтническом популяционном исследовании в США было обнаружено, что повышенные значения СФ чаще встречаются у афро-карибских и азиатских добровольцев, чем у белых или латиноамериканцев. Действительно, высокие уровни СФ (>1000 мкг/л) встречаются в 2–3 раза чаще у чернокожих и азиатов [19].

Таблица 1.
Референсные значения ферритина в сыворотке крови, используемые в России.

Возраст	Референсные значения
1–2 месяца	200–600 мкг/л
2–5 месяцев	50–200 мкг/л
5 месяцев – 15 лет	7–140 мкг/л
Мужчины старше 15 лет	20–250 мкг/л
Женщины старше 15 лет	10–120 мкг/л

Связь уровней ферритина с метаболизмом железа: железodefицитная анемия

Ферритин – один из биомаркёров состояния гомеостаза железа и может использоваться для диагностики железодефицитной анемии (ЖДА). Однако, биологические роли ферритина отнюдь не ограничены только хранением железа. Во-первых, ферритин синтезируется в печени и его уровни в крови указывают на цитолиз гепатоцитов. Во-вторых, ферритин – общепризнанный маркер воспаления (что, отчасти, также связано с цитолизом, особенно в острой фазе воспаления). Поэтому интерпретация уровней ферритина только как биомаркера гомеостаза железа неправомерна с точки зрения и молекулярной биологии, и биохимии. Наряду с другими биомаркерами (концентрация железа в крови, уровни гемоглобина, рецептора трансферрина, гепцидина, сатурации трансферрина и др.) ферритин может использоваться для диагностики анемии [20].

Уровни ферритина могут зависеть не только от железа, но и от других микронутриентов. Например, показана взаимосвязь между уровнем витамина D3 и дефицитом железа, и анемией у взрослых, обращающихся за периодическим медицинским осмотром (n=9590, 18–64 года). Число пациентов с ЖДА составило 1470 (15%). Было обнаружено, что уровни сывороточного гемоглобина (Hgb), железа и ферритина были значительно ниже в группе с дефицитом 25(OH)D, чем в группе без дефицита [21].

Принимая во внимание взаимосвязь ферритина с воспалением, концентрация ферритина в плазме

должна быть скорректирована для устранения эффектов субклинического воспаления при оценке дефицита железа. В метаанализе 32 исследований с участием младенцев (5 исследований), детей (7 исследований), мужчин (4 исследования) и женщин (16 исследований) (n=8796 субъектов) воспаление было определено как СРБ>5 мг/л или альфа-1-кислый гликопротеин АСР>1 г/л. Воспаление было связано с увеличением ферритина на 49,6% (СРБ >5 нг/мл, P=0.001) или 38,2% (АСР>1, P=0.001). Когда и СРБ, и АСР были повышены, ферритин был на 90% выше, чем в контрольной группе (нормальные значения СРБ и АСР). В целом в исследуемых гендерных и возрастных группах воспаление увеличивало уровень ферритина и было связано с недооценкой дефицита железа на 14% (95% ДИ 7–21%) [22].

Учет того факта, что ферритин является воспалительным биомаркером, позволяет объяснить отсутствие каких-либо корреляций между уровнями ферритина и железа во многих исследованиях. Показано отсутствие достоверных корреляций между ЖДА и ферритином у пациентов с COVID-19. В отдельных случаях ЖДА может наблюдаться на фоне выраженной гиперферритинемии [23]. Таким образом, ценность ферритина как биомаркера гомеостаза железа ограничена. Объективно, оценка гомеостаза железа должна проводиться с использованием комплекса биомаркеров, включая ферритин; наиболее информативные для ЖДА пороговые значения СФ лежат в диапазоне 25–30 нг/мл [24].

Связь уровней ферритина с метаболизмом железа: перегрузка железом

При перегрузке железом наблюдаются высокие уровни СФ (500 нг/мл и выше). В исследовании пациентов с наследственным гемохроматозом (n=22) было установлено, что наиболее частыми проявлениями были пигментация кожи, наблюдаемая у 77%, цирроз печени (81%), сахарный диабет (50%), артралгии (45%) и слабость (27%). Железо в сыворотке крови составляло 164±53 мкг/дл, ферритин 3391±1960 мкг/л, а насыщение трансферрина 76,8±14%. Биопсия печени была сделана у 10 (45%) пациентов, и гистопатологические характеристики с использованием красителя Перлса соответствовали гемохроматозу [25]. Пациенты с миелодиспластическим синдромом с перегрузкой железом в печени характеризовались более высокими уровнями СФ (1182 нг/мл, нет перегрузки – 185 нг/мл, p<0.0001) [26].

Следует подчеркнуть ещё раз, что само по себе установление у пациентов высоких уровней ферритина (1000 нг/мл и более) не является основанием для диагностики перегрузки железом. На обоснованность использования указывает методы использования T2*МРТ, позволяющие оценить количество железа в различных тканях (гемосидероз). Например, применение T2*МРТ показало, что ферритин сыворотки не отражает содержание железа в печени [27]. Сравнение групп пациентов

с СФ<1000 нг/мл (817±244 нг/мл) и СФ>1000 нг/мл (1983±662 нг/мл) посредством T2*МРТ показало сопоставимый статус перегрузки железом в печени [28]. В группе пациентов со средним уровнем СФ 997,7 нг/мл T2*МРТ не обнаружил кардиального гемосидероза ни у одного из пациентов [29]. Интересно отметить, что вариабельность сердечного ритма (ВСР) может использоваться для оценки вегетативной функции сердца и для оценки накопления железа [30]. Таким образом, показатели ВСР, являющиеся информативными биомаркерами ряда хронических патологий [31], также могут быть использованы для диагностики перегрузки железом тканей сердца.

В целом, для диагностики перегрузки организма железом используются пороговые значения СФ в диапазоне 1000–5000 нг/мл. Вывод о существовании результатов перегрузки железом (включая гемосидероз различных тканей – печени, сердца и др.) может быть сделан только на основании дополнительного обследования пациента (маркеры гомеостаза железа, T2*МРТ, ВСР, результаты биопсии и др.). Понимание данного факта принципиально важно для адекватного лечения хелаторами железа во избежание образования анемии на фоне лечения перегрузки железом [32].

В эксперименте и в клинике показано, что ГПЧ Лаеннек не только способствует снижению гиперферритинемии, но и устраняет гемосидероз печени и других органов [33, 34]. В составе данного ГПЧ найдены 19 пептидов, вовлечённых в регуляцию гомеостаза железа: (1) хелаторы ионов железа (пептиды PAGAPQV, VCTNLG, ALHAQY, NEGLPV, VTLDGG), (2) гормоноподобные пептиды геморфин, спинорфин (VVYPWTE), (3) пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков гамма-секретазы (MVGSVV), протеазы фурина (SLEHEP), FKBP1A (GAGLPL, LPLLVQ), CUL1 и SKP1 (NLTVLSLP), пептиды-активаторы ретиноидного рецептора RXRA (SLLQLTG, LELDSSD), пептиды-ингибиторы растворимого белка гемохроматоза HFE2 (VYPFGE, VAALNS) [35] и пептиды, участвующие в регенерации тканей [36].

В модели полиорганной патологии у крыс, вызванной сочетанным приемом избытка жиров (пальмовое масло), простых углеводов (фруктоза) и неорганического железа (сульфат железа), уровни СФ достоверно повышались на фоне падения уровней эритроцитов (что указывает на нарушения кроветворения при перегрузке железом). Перегрузка железом вызывала гистологически подтверждённые поражения тканей печени, почек, сердца и мозга. Воспроизведение модели достигалось через 13 дней эксперимента. При отсутствии терапии с 13 по 41 дни, ко дню 41 достоверно возрастали различные показатели полиорганной патологии: уровни СФ (интактные: 201 ± 45 нг/мл, модель: 254 ± 12 нг/мл, $P < 0.0001$), АСТ (интактные: 114.9 ± 27.3 Ед/л, модель: 301.3 ± 30.3 Ед/л, $P < 0.000001$), АЛТ (интактные: 22.8 ± 3.2 Ед/л, модель: 58.7 ± 5.5 Ед/л, $P < 0.00014$), лейкоцитов (интактные: 4.6 ± 1.3 млрд кл/л, модель: 6.9 ± 0.8 млрд кл/л, $P < 0.01$), тромбоцитов (интактные: 509.7 ± 121.6 млрд кл/л, модель: 820.2 ± 50.5 млрд кл/л, $P < 0.01$) и падали уров-

ни общего белка (интактные: 46.2 ± 4.6 г/л, модель: 45.5 ± 5.8 г/л, $P = 0.002$), креатинина в крови (интактные: 35.7 ± 1.2 мкмоль/л, модель: 23.3 ± 1.4 мкмоль/л, $P < 0.00001$) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ, интактные: 169 ± 5 мл/мин/1,73м², модель: 154.1 ± 7.1 мл/мин/1,73м², $P = 0.04$) [37].

У больных с врожденным гемохроматозом при пятилетнем лечении агонистом глюкагоноподобного рецептора 1 семаглутидом отмечено прогрессирующее снижение уровня ферритина. Однако уровни ферритина возрастают к концу 5-летнего периода наблюдения, что отражает хронический и прогрессирующий характер гипогонадотропного гипогонадизма [74].

Таким образом, при перегрузке железом уровни ферритина повышаются весьма незначительно – всего лишь на 10–20% процентов. Однако, это повышение происходит в контексте изменений и других биомаркеров патологии печени и других органов (АСТ, АЛТ, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, креатинина, скорости клубочковой фильтрации и др.).

Применение ГПЧ Лаеннек с 13 по 41-й дни способствовало нормализации перечисленных показателей полиорганной патологии, включая нормализацию уровней СФ и снижение гемосидероза печени. На день 41 было зарегистрировано достоверное снижение ферритина (141 ± 24 нг/мл, $P < 0.001$), АСТ (166.7 ± 51.3 Ед/л, $P = 0.00027$), АЛТ (36.4 ± 7.2 Ед/л, $P = 0.00001$), лейкоцитов (4.5 ± 2.7 млрд кл/л, $P = 0.039$), тромбоцитов (639.0 ± 92.3 млрд кл/л, $P = 0.00157$) и достоверное повышение общего белка (55.9 ± 3.8 г/л, $P = 0.0014$), креатинина (27.7 ± 1.5 мкмоль/л, $P = 0.0002$) и СКФ (169.8 ± 6.2 мл/мин/1,73м², $P = 0.0011$). Гистологически, на фоне применения ГПЧ отмечено сниженное накопление железа в ткани печени, в почках и в мозге [37].

Гиперферритинемия и синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов (САМ) может быть фатальным осложнением ревматической болезни. Пациенты с необъяснимой лихорадкой, сывороточным ферритином > 6000 нг/мл, гепатоспленомегалией и цитопенией на исходном уровне должны вызывать подозрение на САМ. Уровень сывороточного ферритина > 6000 нг/мл, гепатоспленомегалия и низкое количество тромбоцитов были связаны с плохим исходом. Клинический анализ синдрома активации макрофагов при ревматическом заболевании у взрослых ($n = 61$). Лихорадка и гиперферритинемия являются наиболее частыми клиническими признаками и лабораторными отклонениями у пациентов с САМ. Ферритин сыворотки > 6000 нг/мл (ОР 9,46, 95% CI 2,5–47,1, $P = 0.005$)

и гемофагоцитоз в костном мозге (ОР 11,12, 95% ДИ 3,29–50,65, $P = 0.001$) были наиболее заметными предикторами САМ и плохой исход при САМ, ассоциированном с ревматической болезнью [38]. Ферритин и С-реактивный белок являются прогностическими биомаркерами смертности и САМ при болезни Стилла у взрослых ($n = 147$). Уровни ферритина > 1225 нг/мл были прогностическими для САМ (ОР 1,97, 95% ДИ 1,28–3,03, $P = 0.002$, чувствительность 88%; специфичность 57%). Уровни СРБ $> 68,7$ мг/л позволяли прогнозировать смертность у этих пациентов (ОР 2,155; $P = 0.007$; 95% ДИ 1,22–3,78) [39]. Таким образом, при диагностике САМ пороговые уровни ферритина в диапазоне 1000–6000 нг/мл.

Гиперферритинемия и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – опасное для жизни заболевание тяжелого гипервоспаления, вызванное неконтролируемой пролиферацией активированных лимфоцитов и макрофагов, которые секретируют большое

количество воспалительных цитокинов. Он классифицируется как один из синдромов «цитокинового шторма». Клинически ГЛГ проявляется увеличением печени и селезенки, жёлтой окраской склеры глаз и кожи, лихорадкой, увеличением

лимфатических узлов, а также сыпью, повышенным уровнем триглицеридов, низким уровнем фибриногена, трансаминитом и повышенным уровнем ферритина. Лихорадка вызывается IL-1, IL-6 и ФНО α ; цитопения обусловлена подавляющим действием ФНО α [40].

Результаты клинических исследований, проведенных к настоящему времени, позволяют утверждать, что СФ >500 нг/мл является очень низкоспецифичным биомаркером НЛН. Стандартные диагностические критерии ГЛГ включают гиперферритинемию до >500 нг/мл. Этот порог ферритина был основан в первую очередь на педиатрических данных и не был тщательно протестирован у взрослых с вторичным ГЛГ [41]. Для повышения уровня специфичности диагностики ГЛГ следует использовать более высокие уровни значений СФ 3951 нг/мл [42], 3120 нг/мл [43], 2318 нг/мл [44] и выше, которые характеризуются существенно более высокой специфичностью. Например, в одном исследовании оптимальный порог ферритина для диагностики ГЛГ у взрослых составил 16000 нг/мл (чувствительность 79%, специфичность 79%) [45].

Пептиды в составе стандартизированных ГПЧ, характеризующиеся антибактериальными, нефропротекторными, гепатопротекторными свойствами, будут оказывать патофизиологическое

воздействие на перечисленные вид полиорганной патологии, тем самым снижая риск ГЛГ. В частности, в составе ГПЧ Лаеннек найдено 5 пептидов с антибактериальными свойствами, в т.ч. биологически активный фрагмент FALPLGDF антибактериального пептида кателицидина (LL-37), важного витамин-D-зависимого фактора врожденного иммунитета. Другие пептиды Лаеннека способствуют снижению избыточного воспаления посредством ингибирования активности белка NF-kB, опосредующего эффекты ФНО- α [46].

Исследование пептидного состава данного ГПЧ также позволило выявить 48 пептидов, проявляющих нефропротекторные свойства (GAGGFG, GLPLLV, FLAAEE и др.), включая биологически активные фрагменты нефропротекторных аденомедулинов, пептиды – ингибиторы ряда киназ (FYN, SHN, WNK1/4, SGK1, IRAK4, ROCK1/2, PCSK5) и фиброгенных рецепторов (PDGFR, TGF β 11). Например, анализ протеома мочи позволило определить конвертазу PCSK5 как таргетный белок, избыточная активность которого ассоциирована с наличием у пациентов хронической почечной недостаточности. Пептиды HASGTF и HAAGSF в составе ГПЧ, могут проявлять ингибиторные свойства пептида HASGTF по отношению к конвертазе PCSK5 [47], что важно для терапии ГЛГ.

Гиперферритинемия и вирусные инфекции

Гиперферритинемия (связанная, как отмечено выше, с цитокиновым штормом) является важным показателем тяжести состояния пациентов с COVID-19: уровень СФ >265 нг/мл позволяет прогнозировать тяжелую форму COVID-19 с чувствительностью 74% и специфичностью 94% [48]. Метаанализ 18 исследований ферритина при COVID-19 (n=10614) показал, что СФ был достоверно повышен у пациентов с более тяжелым течением COVID-19, в среднем, на +398 нг/мл (95% ДИ 307–489, P<0.001). Смертность от COVID-19 соответствовала ещё большему увеличению СФ (+677,1 нг/мл, 95% ДИ 391,0–963,3, P<0.001) по сравнению с выжившими. У пациентов с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, включая повреждения печени, диабет, тромботические осложнения и рак, уровень ферритина был значительно выше, чем у пациентов без коморбидных состояний (P<0.01) [49].

Метаанализ 189 исследований, посвященных маркерам метаболизма железа при COVID-19 (n=57563), показал, что средний уровень ферритина у пациентов с COVID-19 составил 777 нг/мл (95% ДИ 701–853 нг/мл). Уровень ферритина повышается с возрастом, и у пациентов с гипертонической болезнью [50].

Гиперферритинемия характерна для тяжелого течения и других вирусных инфекций. Например, СФ >500 нг/мл прогностически неблагоприятен для госпитализированных пациентов с инфекцией гриппа «А» (n=494). Предиктор СФ >500 нг/мл характеризовался хорошей диагностической точностью для прогнозирования неблагоприятного исхода (79%, 95% ДИ 75–83%) [51].

Экспертный анализ полипептидного препарата ГПЧ «Лаеннек», представленный в работах [52, 53, 54], позволяет утверждать, что этот ГПЧ может повысить эффективность терапии COVID-19 у пациентов с полиорганными поражениями (прежде всего, с патологиями печени). В составе препарата найдены пептиды-ингибиторы белка IKKB, способствующие снижению системного воспаления за счёт ингибирования каскада NF-kB. Клинический опыт применения данного ГПЧ указывает на нормализацию уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и значительное снижение уровней ферментов АСТ, АЛТ. В составе ГПЧ найдены 14 пептидов, характеризующихся противовирусными эффектами на всех стадиях жизненного цикла ДНК и РНК вирусов [53].

Поэтому, рассматриваемый ГПЧ был апробирован у пациентов с COVID-19 на фоне выраженной гиперферритинемии. ГПЧ применялся у 14 пациентов с COVID-19 (возраст 39–86 лет, 6 мужчин, 8 женщин) в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора в составе комплексной терапии до достижения устойчивой ремиссии. Пациенты в контрольной группе (n=14) получали только комплексную терапию, рекомендованную МЗ РФ. Применение препарата приводило к положительной клинической динамике: *устранению гиперферритинемии* вследствие снижения повышенных уровней ферритина (у мужчин на –282 нг/мл, у женщин на –80 нг/мл, P=0.039), увеличению оксигенации крови до диапазона физиологической нормы (P=0.0029), снижению объема повреждения лёгких по данным КТ (в среднем, –10%, P=0.0027), повышению относительного содержания лимфоцитов (+8%,

$P=0.04$), нормализации маркёров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина, а также систолического АД ($P<0.05$). Все пациенты, получавшие препарат,

выздоровели в течение 3–15 дней после начала применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2 [52].

Гиперферритинемия и заболевания печени

Гиперферритинемия (мужчины >300 нг/мл, женщины >200 нг/мл), является фактором риска стеатоза при хроническом заболевании печени ($n=124$) [55]. Уровни СФ >500 нг/мл – предиктор смертности при тяжёлом алкогольном гепатите [56]. Повышенный СФ (>300 нг/мл у женщин и >450 нг/мл у мужчин) является независимым предиктором гистологической тяжести и выраженного фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП, $n=628$). Гиперферритинемия ассоциирована с выраженным фиброзом печени (ОР 1,66; 95% ДИ 1,05–2,62; $P=0.028$) и с повышением показателя активности НАЖБП до стеатогепатита (ОР 1,99; 95% ДИ 1,06–3,75; $P=0.033$). Гистологические признаки НАЖБП были более тяжёлыми у пациентов с гиперферритинемией [57].

Важным фактором в развитии патологии печени является резистентность к инсулину, которая также ассоциирована с гиперферритинемией. Для диабета 2 типа ($n=210$) характерны повышенные уровни среднего сывороточного ферритина ($233,11\pm 43,84$ нг/мл) при наличии положительной корреляции оценки модели гомеостаза инсулинорезистентности (НОМА-ШК) с ферритином сыворотки ($r=0,31$; $p<0.008$). Метаанализ 12 проспективных исследований ($n=185462$) уровней ферритина и риска сахарного диабета 2 типа показал, что относительный риск СД2 составлял 1,73 (95% ДИ 1,35–2,22) при сравнении крайних пятых от исходного уровня ферритина [58].

В составе препарата ГПЧ найдены 27 пептидов с гепатопротекторными свойствами (SATSPE, NMLL, VEYR, LGQF, DVPPFD, PNQGGF и др.), которые не только поддерживают инозитолфосфатзависимые сигнальные пути гепатоцитов, но и активируют таргетные белки RARA, AMPK, ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4, тем самым проявляя противовоспалительные, антифибротические, антиатеросклеротические и инсулин-регулирующие свойства. Например, пептид DVPPFD, ингибируя протеинкиназу CLK2 (регуляция глюконеогенеза в печени) усиливает окисление жирных кислот в печени. Пептид PNQGGF, ингибируя протеинкиназу PAK1, регулирующую секрецию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы, может снижать фиброз печени [59].

Помимо снижения гиперферритинемии при заболеваниях печени, ГПЧ Лаеннек способствует улучшению и других показателей состояния печени, что было подтверждено в ряде клинических исследований [52, 60, 61]. В клиническом исследовании приняли участие пациенты с НАЖБП ($n=60$, средний возраст 47 ± 9 лет), находящиеся на стандартной диете военного госпиталя Республики Вьетнам. Половина пациентов ($n=30$) получали Лаеннек (2 мл/сут в/м, 4 нед.), а другая половина составила контрольную группу. Средние значения

уровней маркёров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) пациентов с НАЖБП на момент начала лечения в обеих группах были существенно выше интервала нормы (АСТ – 111 ± 12 Ед/л, АЛТ – 103 ± 8 Ед/л, ГГТ – 462 ± 60 МЕ/л). Применение Лаеннека приводило к достоверному снижению встречаемости симптоматики НАЖБП (усталость, ощущение вздутия в области брюшной полости, анорексия) и снижению уровней АСТ, АЛТ, ГГТ уже через две недели терапии. Через 2 недели терапии ГПЧ было отмечено достоверное снижение уровней АСТ (53 ± 4 Ед/л, контроль: 99 ± 14 Ед/л, $P<0.001$), АЛТ (71 ± 6 Ед/л, контроль: 92 ± 7 Ед/л, $P<0.001$) и ГГТ (260 ± 21 МЕ/л, контроль: 384 ± 74 Ед/л, $P<0.001$). После 4 недель лечения показатели достоверно снизились в сторону нижней границы интервала нормы: АСТ – 45 ± 4 Ед/л, АЛТ – 52 ± 5 Ед/л, ГГТ – 191 ± 19 МЕ/л (все $P<0.05$ по сравнению со значениями на 2-й неделе) на фоне отсутствия положительной динамики уровней АСТ, АЛТ, ГГТ в группе контроля. Применение препарата не вызвало статистически значимых изменений показателей клинического или лабораторного гематологического исследования, результатов анализа мочи, уровней других ферментов печени, а также жизненно важных показателей. Многофакторный анализ показал, что эффекты ГПЧ практически не зависят от возраста, пола, показателей анамнеза, начальных уровней АСТ, АЛТ, ГГТ и других показателей биохимического анализа крови пациентов [60].

В японском исследовании приняли участие госпитальные пациенты с НАЖБП (неалкогольный стеатогепатит, цирроз) ($n=34$, средний возраст 53 ± 14 лет). В группе терапии ($n=17$) больные получали ГПЧ Лаеннек® (4 мл внутривенная капельная инфузия в растворе 5% глюкозы 5 раз в неделю в течение 2 нед). В контрольной группе ($n=17$) пациенты, госпитализированные в другие отделения клиники, не получали никакой терапии в связи с НАЖБП. Эффективность лечения оценивали через 2 и 3 нед по субъективным симптомам НАЖБП (утомляемость, анорексия, вздутие живота, запор, тошнота и боль в подреберье) и биохимическим показателям функции печени: уровням аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови. На момент начала исследования между группами не было достоверных различий в значениях исследованных показателей функции печени: уровни АСТ, АЛТ, ГГТ и др. К концу 1-й недели в группе получавших Лаеннек® зарегистрировано достоверное снижение уровней АСТ (-35 Ед/л; контроль: -8 Ед/л; $p<0,001$), АЛТ (-45 Ед/л; контроль: -10 Ед/л; $p<0,001$) и ГГТ (-23 Ед/л; контроль: -8 Ед/л; $p=0,084$; тренд). На момент окончания исследования (3-я неделя) снижение уровней АСТ, АЛТ и ГГТ в сторону интервала нормы было еще более выражено для всех трех биомаркеров:

АСТ (–62 Ед/л; контроль: –23 Ед/л; $p < 0,001$), АЛТ (–78 Ед/л; контроль: –20 Ед/л; $p < 0,001$), ГГТ (–40 Ед/л; контроль: –15 Ед/л; $p = 0,005$). Субъективная симптоматика НАЖБП достоверно улучшилась через 3 нед [61].

Недавно проведенное отечественное исследование показало, что применение препарата Лаеннек у больных НАСГ в виде монотерапии в течение 4 месяцев способствует исчезновению болевого синдрома в правом подреберье, астенического синдрома, проявлений печеночной недостаточности. Препарат приводит к нормализации количества

лейкоцитов и тромбоцитов, цитолитического, холестатического, воспалительного синдромов, белково-синтетической функции печени, нейтритализует перекисные радикалы, повышает активность ферментного и субстратного звена антиоксидантной защиты, уменьшает активность провоспалительных цитокинов и таким образом нормализует дистрофические, воспалительно-некротические, фибротические процессы в печени. Его эффективность подтверждается положительной ультразвуковой динамикой структуры печени, а также данными ФиброМакс-теста [62].

Гиперферритинемия и сосудистые заболевания

Взаимосвязи между гиперферритинемией, воспалением и гиперкоагуляционными состояниями предположить, что повышенные уровни ферритина могут соответствовать повышенному риску сердечнососудистой и цереброваскулярной патологии. Например, анализ взаимодействий между уровнями ферритина и риском сердечной недостаточности был проведен в крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании «Риск атеросклероза в сообществах ARIC» ($n = 1063$, $52,7 \pm 5,5$ лет, 62% женщин). Уровни ферритина классифицировались как низкие (< 30 нг/мл; $n = 153$), нормальные (30–200 нг/мл у женщин и 30–300 нг/мл у мужчин; $n = 663$) и высокие (> 200 нг/мл у женщин и > 300 нг/мл у мужчин; $n = 247$). Через $21 \pm 4,6$ года наблюдений сердечная недостаточность возникла у 144 (13,5%) участников. По сравнению с участниками с нормальным уровнем ферритина, участники с низким уровнем ферритина имели более высокий риск сердечной недостаточности (ОР 2,24, 95% ДИ 1,15–4,35; $P = 0,02$), как и участники с высоким уровнем ферритина (ОР 1,81, 95% ДИ 1,01–3,25; $P = 0,04$) [63].

Метаанализ 11 исследований подтвердил, что более высокие уровни сывороточного ферритина были связаны с острым инфарктом миокарда. Разница в уровнях ферритина между пациентами и составила 0,78 от стандартного отклонения концентраций ферритина (95% ДИ, 0,68–0,88) [64].

Повышенные концентрации ферритина представляют собой биологический биомаркер, прогнозирующий раннюю смерть ($n = 8988$), среди которых показана связь между смертностью и повышенными концентрациями ферритина в сыворотке [65]. За 23 года наблюдения умерло 6364 участника. Многофакторно скорректированные отношения риска общей смертности для лиц с ферритином > 200 нг/мл по сравнению с < 200 нг/мл составили 1,1 (95% ДИ 1,1–1,2; $P = 0,0008$). Поэтапное повышение концентрации ферритина было связано со ступенчатым

повышением риска преждевременной смерти со средней выживаемостью 55 лет при концентрациях ферритина > 600 нг/мл, 72 года для 400–599 нг/мл, 76 лет при 200–399 нг/мл, и 79 лет при ферритине < 200 нг/мл. Соответствующие скорректированные отношения риска для ферритина > 600 нг/мл и < 200 нг/мл составили 1,6 (1,1–2,3; $P = 0,01$) для смертности от рака, 2,9 (1,7–5,0; $P = 0,0001$) для эндокринологической смертности и 1,5 (1,1–2,0; $P = 0,01$) для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из возможных объяснений ассоциации между гиперферритинемией и сердечнососудистой патологией может быть одновременное участие нитрозативного и окислительного стресса и в патофизиологии эндотелиопатии, и в механизме высвобождения ферритина. При этом, пероксинитрит-анион (OONO), получающийся в результате пероксидации молекулы NO под воздействием активных форм кислорода, предшествует цитокиновому шторму. Показана NO-опосредованная индукция синтеза ферритина в макрофагах воспалительными цитокинами при участии железорегулирующего белка IRP-2 [66]. Анализ взаимосвязей окислительного и нитрозативного стресса, уровней ферритина, цитокиновый шторм, активации макрофагов и респираторный дистресс-синдром – перспективное направление исследований (рис. 2).

В составе ГПЧ были найдены пептиды, которые могут *тормозить развитие эндотелиопатии* (VYPGET, ALLQAN, ELHQVN, GHSLGLAGH и др.): ингибиторы специфических таргетных белков PRKCZ, PKB, PKD1, MAPK14, IKKB, PDPK1 (активация провоспалительного транскрипционного фактора NF-kB) и киназ CDK5 и SHC1 (что способствует снижению апоптоза эндотелиоцитов). Пептиды препарата также блокируют ферменты, участвующие в синтезе и вызревании фактора некроза опухоли ФНО α (MAPKAPK2/3, ADAM17) [67].

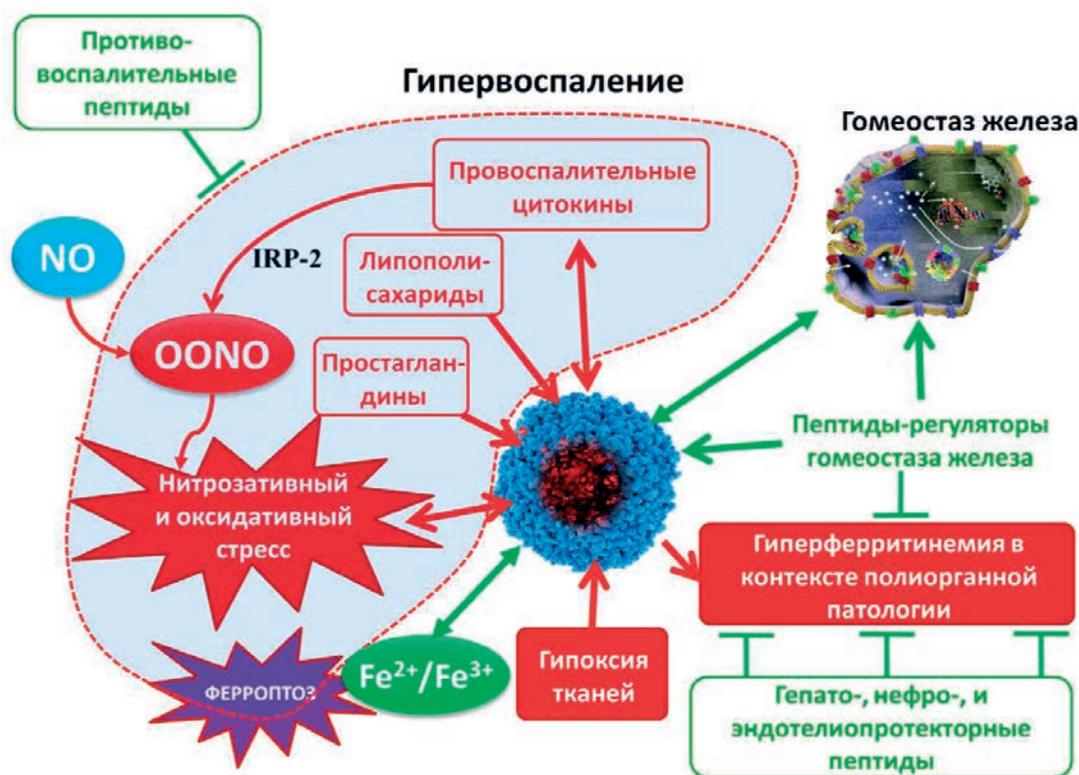
Гиперферритинемия и патология мозга

Гиперферритинемия является маркером старения мозга и часто ассоциируется с гемосидерозом нервной ткани (особенно в гиппокампе). Возраст-зависимое накопление железа в мозге на фоне гиперферритинемии соответствует усилению гибели нейронов вследствие *ферроптоза*.

При этом, возрастное увеличение уровней ферритина и железа ассоциировано с формированием глиоза головного мозга. Железо в составе ферритиновых молекул головного мозга усиливает риск нейродегенерации и, тем самым, старение мозга [5].

Рисунок 2. Оксид азота (NO) и активная форма азота (пероксинитрит OONO) в контексте гиперферритинемии и полиорганной патологии.

Figure 2. Nitric oxide (NO) and reactive nitrogen species (peroxynitrite OONO) in the context of hyperferretinemia and multiple organ pathology.



Мета-анализ 7 исследований (n=411) ассоциации между СФ и краткосрочным исходом внутримозгового кровоизлияния подтвердил, что исходный уровень СФ при поступлении может давать краткосрочный прогноз [68].

Интересно отметить, что у пациентов с клинически значимыми формами синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) уровни ферритина ассоциированы с индексом апноэ-гипопноэ – мерой степени тяжести СОАС [69], одним из самых значимых показателей, оценивающих степень тяжести гипоксии во время сна. Такую же связь демонстрирует и трансферрин, при чем, его уровень повышается вне зависимости от ожирения, обычно сопутствующего СОАС [70]. Хроническое воспаление, сопровождаемое нарушением регуляции иммунного ответа, которое обычно сопутствует СОАС, в свою очередь, также повышает уровень сывороточного ферритина. Показано, что у пациентов с нарушениями сна изменение содержания нейтрофилов и лимфоцитов связано с уровнями ферритина и с показателями обмена железа (% насыщения

трансферрина железом, % времени насыщения гемоглобина крови кислородом $\leq 90\%$) [71].

Стандартизированные ГПЧ, способствуя снижению гиперферритинемии, хронического воспаления и перегрузки железом, тем самым тормозят развитие полиорганных поражений, сопровождающих перегрузку железом, включая поражения мозга. В составе ГПЧ «Лаеннек» выделены пептиды, способствующие геропротекции через энкефалин-подобную активность, ингибирование каскада NF-kB (вовлечён в системное воспаление), циклинной киназы CDK1 (регулирует деление клеток), mTOR (таргетный белок геропротекции), белка CUL1 (регулирует распад железо-регуляторных белков и синтез ферритина) и активацию рецептора ретиноидов RXRA (снижает окислительный стресс, регулирует синтез ферритина) [5].

Мета-анализ 6 исследований взаимосвязи между боковым амиотрофическим склерозом и повышением СФ (n=1813) показал среднюю разницу СФ по сравнению со здоровыми, равную +69 нг/мл (95% ДИ 52,6–85,5; $p < 0.00001$) [72].

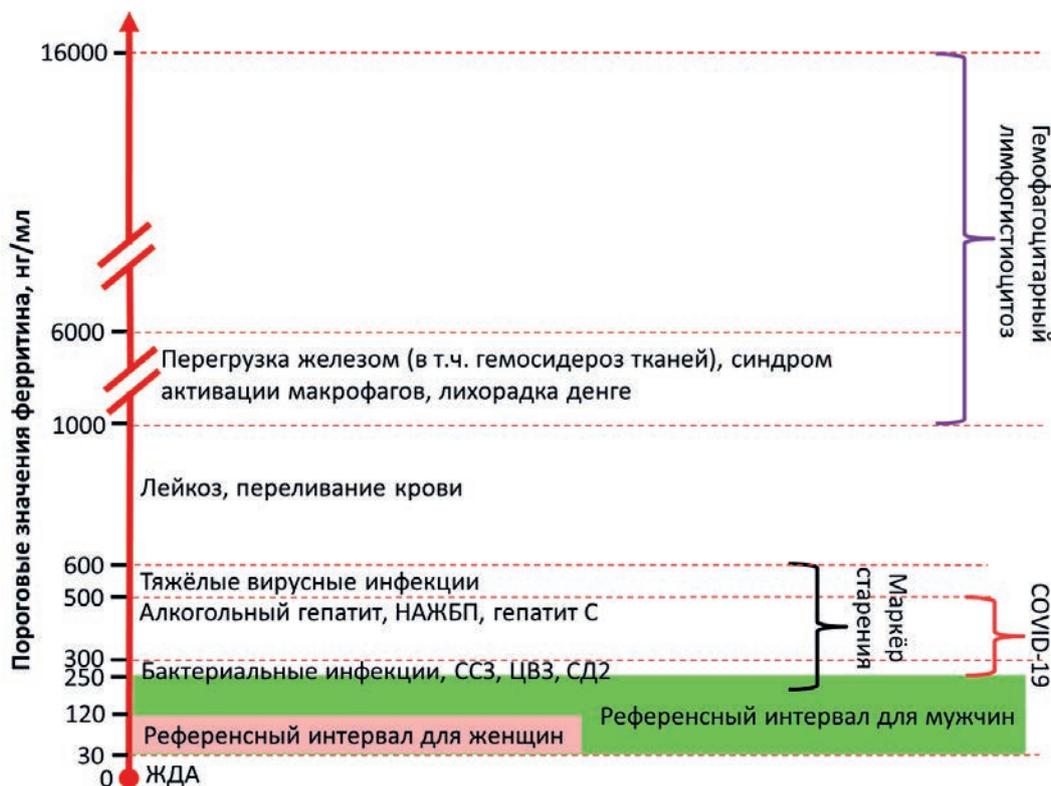
Закключение

Гиперферритинемия и нарушения обмена железа ассоциированы с полиорганной патологией, включающей поражения печени, почек, сердца и головного мозга. Гиперферритинемия при полиорганных поражениях сопровождается повышенным уровнем воспаления, цитолиз, гемосидероз органов, другие патофизиологические процессы, связанные с более тяжёлым течением заболеваний. Нарушения диеты, типичные для сегодняшнего дня (избыток простых сахаров, насыщенных жиров и перегрузка

железом – например, вследствие употребления красного/пережаренного мяса), способствуют повышению риска полиорганных поражений. В частности, в формирование перегрузки железом особый вклад вносят железосодержащие пищевые добавки (E172 оксид железа жёлтый, E537 гексацианоманганат железа, E579 Глюконат железа и др.), повсеместно используемые в пищевой промышленности стабилизаторы и красители (например, чёрный цвет оливок достигается в результате воздействия E579).

Рисунок 3. Диагностически значимые пороговые значения концентраций ферритина в сыворотке крови для различных патологий.

Figure 3. Diagnostically significant threshold values of ferritin concentrations in blood serum for various pathologies.

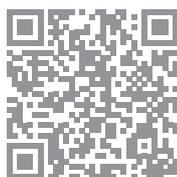


В зависимости от типа патологии, уровни ферритина в сыворотке крови могут изменяться на 4 порядка: от 10–20 нг/мл для железодефицитной анемии до 100000 нг/мл в отдельных случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Принимая во внимание столь широкий диапазон пороговых значений СФ для различных патологий, становится очевидной необходимость дифференциального диагноза, основанного на всём массиве информации о пациенте. Для каждой из патологий характерны особенные диапазоны диагностически значимых значений ферритина (рис. 3):

- болезни перегрузки железом – 1000–5000 нг/мл,
- синдром активации макрофагов – 1000–6000 нг/мл,
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 2000–5000 нг/мл,
- при лейкозах и переливаниях крови – 500–1000 нг/мл,
- COVID-19, грипп, другие вирусные инфекции – 500–1000 нг/мл,
- нарушения свертывания крови – 1000–5000 нг/мл.

В случае полиорганной патологии (заболевания печени и почек, сахарный диабет, сосудистые и нейродегенеративные заболевания мозга) настороженность врача должны вызывать уровни СФ уже с 250 нг/мл.

В заключение представляем лекцию д.м.н., профессора Юрия Васильевича Шатохина, заведующего кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), заведующего гематологическим отделением клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, главного внештатного гематолога Минздрава по ЮФО и СКФО (Ростов-на-Дону) «Значение исследования ферритина в клинической практике (лекция для практикующих врачей)», опубликованной в «Южно-Российский журнал терапевтической практики». – 2024. – Т. 5. – № 3. – С. 102–113 [73] (QR-код – ссылка на публикацию).



Литература | References

1. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760–9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
2. Slaats J., Ten Oever J., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1β/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoSPathog*. 2016 Dec 15;12(12): e1005973. doi: 10.1371/journal.ppat.1005973.
3. Torshin I. Yu., Gromova O.A. (ed. Chuchalin A.G.). [Micronutrients against coronaviruses. Yesterday, today, tomorrow]. GEOTAR-Media, 2023, 448 p. (in Russ.) ISBN 978–5–9704–7786–1.
4. Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med*. 2002 Mar;3(2):127–32. doi: 10.1016/s1389–9457(01)00160–5.
5. Gromova OA, Torshin Iu, Chuchalin AG. Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):76–85. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2024.08.202811.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. (ред. Чучалин А.Г.). Микронутриенты против коронавирусов. Вчера, сегодня, завтра. ГЭОТАР-Медиа, 2023, 448 с., ISBN 978–5–9704–7786–1.

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):76–85. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202811.
6. Simsek Yurt N, Ocak M. Ferritin/lymphocyte percentage ratio to predict the severity and mortality of COVID-19. *Malawi Med J*. 2023 Sep;35(3):183–189. doi: 10.4314/mmj.v35i3.8.
 7. Mehta P, Samanta RJ, Wick K. et al. Elevated ferritin, mediated by IL-18 is associated with systemic inflammation and mortality in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2024 Feb 15;79(3):227–235. doi: 10.1136/thorax-2023-220292.
 8. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, Guo Y, Wang R, Gong S, Jiang W. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021 Apr 9;156(7):324–331. doi: 10.1016/j.medcle.2020.11.015.
 9. Torshin, I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2013;23:319–327. doi: 10.1134/S1054661813020156.
 10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25 (4): 577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
 11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V. et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146–163. (In Russ.) doi: 10.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2020.021.
Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):146–163. doi: 10.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2020.021.
 12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2019; 29 (4): 654–667. doi: 10.1134/S1054661819040175.
 13. Garcia-Casal M.N., Peña-Rosas J.P., Urrechaga E., Escanero J.F., Huo J., Martinez R.X., Lopez-Perez L. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 3;13(5): e0196576. doi: 10.1371/journal.pone.0196576.
 14. Lee M.H., Means R.T. Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med*. 1995 Jun;98(6):566–71. doi: 10.1016/s0002–9343(99)80015–1.
 15. Truong J., Naveed K., Beriault D., Lightfoot D., Fralick M., Sholzberg M. The origin of ferritin reference intervals: a systematic review. *Lancet Haematol*. 2024 Jul;11(7): e530–e539. doi: 10.1016/S2352–3026(24)00103–0.
 16. Swinkels D.W., van Schrojenstein Lantman M., Matlung H.L., Weykamp C., Thelen M. Equivalence in clinical assessment of iron status requires ferritin assay standardisation before harmonisation of ferritin reference intervals. *Lancet Haematol*. 2024 Oct;11(10): e721. doi: 10.1016/S2352–3026(24)00245–X.
 17. Worwood M. Ferritin in human tissues and serum. *Clin Haematol*. 1982 Jun;11(2):275–307. PMID: 6176386.
 18. Ogilvie C., Fitzsimons K., Fitzsimons E. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *Journal of Clinical Pathology*. 2010;63:1124–1126 doi: 10.1136/jcp.2010.083188.
 19. Adams P.C., McLaren C.E., Speechley M., McLaren G.D., Barton J.C., Eckfeldt J.H. HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level <1000 µg/L. *Can J Gastroenterol*. 2013 Jul;27(7):390–2. doi: 10.1155/2013/493170.
 20. Yu.D., Huo J., Xie L., Wang L. [Meta-analysis of studies on cut-off value of serum ferritin for identifying iron deficiency]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2013 Mar;42(2):228–35. PMID: 23654098.
 21. Nur-Eke R., Özen M. The Relationship between Vitamin D Levels and Iron Deficiency and Anemia in Adults Applied for Periodic Medical Examination. *Clin Lab*. 2020 Jun 1;66(6). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190918.
 22. Thurnham D.I., McCabe L.D., Haldar S., Wieringa F.T., Northrop-Clewes C.A., McCabe G.P. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Sep;92(3):546–55. doi: 10.3945/ajcn.2010.29284.
 23. Einbinder Y., Agur T., Davidov K., Zitman-Gal T., Golan E., Benchetrit S. Anemia Management among Hemodialysis Patients with High Ferritin Levels. *Isr Med Assoc J*. 2018 Jul;20(7):405–411. PMID: 30109787.
 24. Yu.D., Huo J., Xie L., Wang L. [Meta-analysis of studies on cut-off value of serum ferritin for identifying iron deficiency]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2013 Mar;42(2):228–35. Chinese. PMID: 23654098.
 25. Parkash O., Akram M. Hereditary Hemochromatosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Sep;25(9):644–7. PMID: 26374358.
 26. Mantovani L.F., Santos F.P.S., Perini G.F. et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study. *Leuk Res*. 2019 Jan;76:53–57. doi: 10.1016/j.leukres.2018.12.001.
 27. Tony S., Daar S., Elshinawy M., Al-Zadjaly S., Al-Khabori M., Wali Y. T2* MRI in regularly transfused children with thalassemia intermedia: serum ferritin does not reflect liver iron stores. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Sep;29(6):579–84. doi: 10.3109/08880018.2012.708891.
 28. Merchant R., Joshi A., Ahmed J., Krishnan P., Jankharia B. Evaluation of cardiac iron load by cardiac magnetic resonance in thalassemia. *Indian Pediatr*. 2011 Sep;48(9):697–701. doi: 10.1007/s13312–011–0115–9.
 29. Inati A., Musallam K.M., Wood J.C., Sheikh-Taha M., Daou L., Taher A.T. Absence of cardiac siderosis by MRI T2* despite transfusion burden, hepatic and serum iron overload in Lebanese patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2009 Dec 1;83(6):565–71. doi: 10.1111/j.1600–0609.2009.01345.x.
 30. Silvilairat S., Charoenkwan P., Saekho S. et al. Heart Rate Variability for Early Detection of Cardiac Iron Deposition in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia. *PLoS One*. 2016 Oct 13;11(10): e0164300. doi: 10.1371/journal.pone.0164300.
 31. Egorova E.Yu., Torshin I.Iu., Gromova O.A., Marty-nov A.I. The use of cardiointervalography for diagnostic

- screening and evaluation of the efficiency of correction of magnesium deficiency and comorbid conditions. *Therapeutic Archive*. 2015;87(8):16–28. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587816–28.
- Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А., Мартынов А.И. Применение кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):16–28. doi: 10.17116/terarkh201587816–28.
32. Susanah S., Idjradinata P.S., Sari N.M., Rakhmilla L.E., Sribudiani Y., Trisaputra J.O., Moestopo O. Time to Start Delivering Iron Chelation Therapy in Newly Diagnosed Severe β -Thalassemia. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 13;2020:8185016. doi: 10.1155/2020/8185016.
 33. Nazarenko O.A., Gromova O.A., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Demidov V.I., Tomilova I.K., Aleksakhina E.L., Gogoleva I.V. Correction by Laennec of chronic iron overload liver, kidneys and brain. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(2):39–44. (In Russ.)
Назаренко О.А., Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Демидов В.И., Томилова И.К., Алексахина Е.Л., Гоголева И.В. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017;(2):39–44.
 34. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Bogacheva T.E. Systematic analysis of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and tissue iron overload: promising areas for the use of polypeptide therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(10):139–152. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-218–10–139–152.
Торшин И.Ю., Громова О.А., Богачева Т.Е. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(10):139–152. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-218–10–139–152.
 35. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Maksimov V.A., Chuchalin A.G., Zgoda V.G., Gromov A.N., Tikhonova O.V. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413–425. (In Russ.) doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.070.
Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., Чучалин А.Г., Згода В.Г., Громов А.Н., Тихонова О.В. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):413–425. doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2020.070.
 36. Torshin I.Yu., Zgoda V.G., Gromova O.A., Baranov I.I., Demidov V.I., Nazarenko O.A., Sotnikova N.Yu., Karimova I.M. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):31–42. (In Russ.)
Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А., Баранов И.И., Демидов В.И., Назаренко О.А., Сотникова Н.Ю., Каримова И.М. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(4):31–42.
 37. Bogacheva T.E., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. Study of the effect of human placenta hydrolysate in a new model of metabolic-associated fatty liver disease with iron overload. *FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024;17(4):489–503. (In Russ.) doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2024.274.
Богачева Т.Е., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Изучение эффективности гидролизата плаценты человека на новой модели метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с перегрузкой железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (4): 489–503. doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2024.274.
 38. Ke Y., Lv C., Xuan W., Wu J., Da Z., Wei H., Zhang M., Tan W. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in adult rheumatic disease: A multicenter retrospective study. *Int J Rheum Dis*. 2020 Nov;23(11):1488–1496. doi: 10.1111/1756–185X.13955.
 39. Di Benedetto P., Cipriani P., Iacono D. et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort. *PLoS One*. 2020 Jul 9;15(7): e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326.
 40. Esteban Y.M., de Jong J.L.O., Teshler M.S. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann*. 2017 Aug 1;46(8): e309–e313. doi: 10.3928/19382359–20170717–01.
 41. Naymagon L., Tremblay D., Mascarenhas J. Reevaluating the role of ferritin in the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol*. 2020 Apr;104(4):344–351. doi: 10.1111/ejh.13391.
 42. Saeed H., Woods R.R., Lester J., Herzig R., Gul Z., Monohan G. Evaluating the optimal serum ferritin level to identify hemophagocytic lymphohistiocytosis in the critical care setting. *Int J Hematol*. 2015 Aug;102(2):195–9. doi: 10.1007/s12185–015–1813–1.
 43. Basu S., Maji B., Barman S., Ghosh A. Hyperferritinemia in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single Institution Experience in Pediatric Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2018 Jan;33(1):108–112. doi: 10.1007/s12291–017–0655–4.
 44. Huang J., Yin G., Duan L. et al. Prognostic Value of Blood-Based Inflammatory Biomarkers in Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol*. 2020 Jul;40(5):718–728. doi: 10.1007/s10875–020–00801-x.
 45. Naymagon L., Tremblay D., Mascarenhas J. Reevaluating the role of ferritin in the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol*. 2020 Apr;104(4):344–351. doi: 10.1111/ejh.13391.
 46. Torshin I. Yu., Bogacheva T.E., Gromova O.A. Placenta peptides: antibacterial effects. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023;(4):15–22. (In Russ.) doi: 10.37489/2587–7836–2023–4–15–22.
Торшин И.Ю., Богачева Т.Е., Громова О.А. Пептиды плаценты: антибактериальные эффекты. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2023;(4):15–22. doi: 10.37489/2587–7836–2023–4–15–22.
 47. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Gromov A.N., Tikhonova O.V. Nephroprotective peptides of Laennec® in the context of pharmacotherapy for nephro-hepato-metabolic disorders. *FARMAKO-EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):570–586.

- (in Russ.) doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.215.602.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Тихонова О.В. Нефропротекторные пептиды препарата Лаеннек® в контексте фармакотерапии нефрогепатометаболических нарушений. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16(4):570-586. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.215.602.
48. Bozkurt F.T., Tercan M., Patmano G., Bingol Tanrıverdi T., Demir H.A., Yurekli U.F. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients With COVID-19? *Cureus*. 2021 Jan 21;13(1): e12832. doi: 10.7759/cureus.12832.
49. Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020 Oct;34(10): e23618. doi: 10.1002/jcla.23618.
50. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug;35(8):763-773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5.
51. Lalueza A., Ayuso B., Arrieta E. et al. Elevation of serum ferritin levels for predicting a poor outcome in hospitalized patients with influenza infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1557.e9-1557.e15 doi: 10.1016/j.cmi.2020.02.018.
52. Maksimov V.A., Torshin I. Yu., Chuchalin A.G., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Gromova O.A. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55-63. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63.
- Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Громова О.А. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6): 55-63. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63.
53. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Dibrova E.A., Gromov A.N., Nazarenko O.A. Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection. *Russian Allergology Journal*. 2018;15(1-1):82-90. (In Russ.)
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., Громов А.Н., Назаренко О.А. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(1-1):82-90.
54. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 79-89. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10): 79-89. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89.
55. Licata A., Nebbia M.E., Cabibbo G. et al. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2132-8. doi: 10.3748/wjg.15.2132.
56. Vijayalekshmi B., Sharma A., Prabhu S.B. et al. Reticuloendothelial activation correlates with disease severity and predicts mortality in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 18. doi: 10.1097/MEG.0000000000002056.
57. Kowdley K.V., Belt P., Wilson L.A. et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):77-85. doi: 10.1002/hep.24706.
58. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Walley J., Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 May;29(4):308-18. doi: 10.1002/dmrr.2394.
59. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Zgoda V.G., Tikhonova O.V. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 21-30. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7): 21-30. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30.
60. Tran V.T., Torshin I. Yu., Gromova O.A. An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 114-122. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-114-122.
- Тран В.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;216(8): 114-122. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-114-122.
61. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Maiorova L.A. An open-label, controlled trial of the clinical effects of Laennec® in patients with nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya/ FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (3): 486-494 (in Russ.) doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.206.486.494.
- Имавари М., Нагасае М., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование клинических эффектов препарата Лаеннек® у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и циррозом печени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (3): 486-494. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.206.486.494.
62. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Jadhav S.N. Current understanding of liver fibrosis and approaches to its treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;12 (148):98-109. (in Russ.)
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ядрав С.Н. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;12 (148):98-109.
63. Silvestre O.M., Gonçalves A., Nadruz W. Jr. et al. Ferritin levels and risk of heart failure—the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar;19(3):340-347. doi: 10.1002/ejhf.701.

64. Wen S., Yang L., He L., Liu C. Serum ferritin levels is associated with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 May 15;66(2):227–231. doi: 10.1590/1806–9282.66.2.227.
65. Ellervik C., Marott J.L., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2014 Nov;60(11):1419–28. doi: 10.1373/clinchem.2014.229013 PMID:25156997.
66. Recalcati S., Taramelli D., Conte D., Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):1059–66. PMID: 9446669.
67. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zgoda V.G., Chuchalin A.G., Maksimov V.A., Tikhonova O.V. Peptides of Laennec® preparation that contribute to the elimination of endotheliopathy. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(4):468–479. (In Russ.) doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2021.114.
Торшин И.Ю., Громова О.А., Згода В.Г., Чучалин А.Г., Максимов В.А., Тихонова О.В. Пептиды в составе препарата Лаеннек®, способствующие устранению эндотелиопатии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(4):468–479. doi: 10.17749/2070–4909/farmakoekonomika.2021.114.
68. Zhang M., Li W., Wang T., Zhang Q. Association Between Baseline Serum Ferritin and Short-term Outcome of Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jul;28(7):1799–1805. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.037.
69. Le Tallec-Estève N., Rousseau C., Desrués B., Loréal O., Thibault R. Transferrin saturation is independently associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome and hypoxia among obese subjects. *Clin Nutr*. 2021 Feb;40(2):608–614. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.007.
70. Ming X., Li Z., Yang X., Cai W., Wang G., Yang M., Pan D., Yuan Y., Chen X. Serum Transferrin Level Is Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea Independently of Obesity: A Propensity Score-Match Observational Study. *Obes Facts*. 2022;15(4):487–497. doi: 10.1159/000524542.
71. Ivaschenko A.A., Kalinkin A.L. Association of iron metabolism with erythrocyte parameters, myeloid and lymphoid cells in patients with sleep disorders. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):68–77. (In Russ.) doi: 10.21886/2712–8156–2024–5–1–68–77.
Иващенко А.А., Калинин А.Л. Ассоциация обмена железа с эритроцитарными показателями, миелоидными и лимфоидными клетками у больных с нарушениями сна: 1. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(1):68–77. doi: 10.21886/2712–8156–2024–5–1–68–77.
72. Hu X., Yang Y., Su J., Yao C. Meta-analysis of the relationship between amyotrophic lateral sclerosis and susceptibility to serum ferritin level elevation. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016 Apr;21(2):120–5. doi: 10.17712/nsj.2016.2.20150482.
73. 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. (In Russ.) doi: 10.21886/2712–8156–2024–5–3–102–113.
Шагохин 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.
74. Bain S.C. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with lower blood ferritin levels in people with type 2 diabetes and hemochromatosis: a nationwide register-based study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2023;11(3).