

Гиперферритинемия, хронический гепатит С и COVID-19: что общего?

М.И. Гоник^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>, maxim.gonik@yandex.ru

Е.Л. Буеверова², <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>, bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

А.О. Буеверов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

¹ Российский научный центр рентгенодиагностики; 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

³ Институт профессионального образования Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Ферритин является одним из ключевых белков, который участвует в регуляции гомеостаза уровня железа в организме. Его сниженные значения часто связывают с изменением общего запаса железа в организме. Кроме того, ферритин принимает участие в иммунных процессах и способен оказывать как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты. Гиперферритинемия – это состояние, которое характеризуется значимым повышением уровня ферритина в крови. Подобное изменение лабораторных показателей является достаточно неспецифическим признаком, который возникает при иммуновоспалительных и инфекционных заболеваниях, а также при развитии перегрузки железом. Оно в т. ч. может сопутствовать течению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и хронического вирусного гепатита С (ХГС) у пациентов. Гиперферритинемия при двух вышеупомянутых заболеваниях может выступать как маркер более тяжелого течения и развития неблагоприятных исходов у пациентов, в связи с чем изучение уровня ферритина является крайне важной задачей для практикующего врача. В связи с этим целью данного обзора научной литературы было изучение возможной взаимосвязи трех описанных состояний. Согласно полученным данным, гиперферритинемия зачастую связана с развитием более тяжелого течения как COVID-19, так и ХГС, причем, по данным ряда исследований, в случае их одновременного сочетания риск развития летального исхода у пациента может повышаться. Исходя из этих данных был сделан важный вывод о необходимости измерения исходного уровня ферритина у таких пациентов с последующим его динамическим контролем.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ХГС, ферритин, гиперферритинемия, повышение уровня ферритина, вирус гепатита С

Для цитирования: Гоник М.И., Буеверова Е.Л., Буеверов А.О. Гиперферритинемия, хронический гепатит С и COVID-19: что общего? *Медицинский совет.* 2023;17(8):150–157. <https://doi.org/10.21518/ms2023-142>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperferritinemia, chronic hepatitis C and COVID-19: what do they have in common?

Maxim I. Gonik^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>, maxim.gonik@yandex.ru

Elena L. Bueverova², <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>, bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

Alexey O. Bueverov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

¹ Russian Scientific Center of Roentgenradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

² Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Ferritin is one of the key proteins, which has involved in the regulation of iron homeostasis in the body. Ferritin reduced values are often associated with changes in the total iron supply in the body. In addition, ferritin is involved in immune processes and can have both pro-inflammatory and anti-inflammatory effects. Ferritin changes in laboratory values is a rather nonspecific sign that occurs with immunoinflammatory and infectious diseases, as well as the development of iron overload. It can, among other things, accompany the course of new coronavirus infection (COVID-19) and chronic viral hepatitis C (CHC) in patients. Hyperferritinemia in these two diseases may be a marker of a more severe course and adverse patient outcome, making the study of ferritin levels an extremely important task for the practitioner. Therefore, the purpose of this review of the scientific literature was to investigate the possible relationship between Hyperferritinemia, COVID-19 and CHC. It has been reported that hyperfer-

ritinemia is quite often associated with a more severe form of both COVID-19 and CHC. Several studies have suggested that the risk of mortality may be increased if they are combined. In this regard, an important conclusion was made about measuring baseline ferritin levels with subsequent dynamic monitoring in this group of patients.

Keywords: new coronavirus infection, CHC, ferritin, hyperferritinemia, elevated ferritin levels, hepatitis C virus

For citation: Gonik M.I., Bueverova E.L., Bueverov A.O. Hyperferritinemia, chronic hepatitis C and COVID-19: what do they have in common? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):150–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-142>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ферритин – это основной белок, который регулирует накопление железа внутри клеток. При этом данная структура может выступать не только как биомаркер, отражающий гомеостаз железа в организме, но и как индикатор воспаления [1].

В клинической практике наиболее распространена ситуация контроля уровня ферритина у пациентов при подозрении на заболевания, связанные с нарушением нормального баланса железа: к таким, в частности, относятся гемохроматоз [2]. Тем не менее факт того, что уровень данного белка повышается при воспалении, как остром, так и хроническом, при метаболических нарушениях (например, сахарном диабете 2-го типа), дает основание для более широкого изучения указанного параметра при проведении диагностических мероприятий [3].

Хотя общемировая тенденция в глобальной системе здравоохранения связана с увеличением внимания к пациентам с неинфекционными заболеваниями, тем не менее пандемия COVID-19 продемонстрировала всю сложность проведения лечебно-диагностических мероприятий у пациентов в условиях ограниченности клинических и экспериментальных данных [4, 5]. С течением времени, углубляясь и получая все новые данные о патогенезе болезни и рациональности проведения различных мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам, арсенал специалистов здравоохранения пополнялся все новыми методами диагностических манипуляций. К подобным опциям можно отнести и измерение уровня ферритина, чей уровень значительно повышался у ряда пациентов с COVID-19, являясь, по данным ряда исследователей, предиктором тяжелого течения болезни и, к сожалению, летального исхода [6].

Хроническая инфекция вирусом гепатита С (ХГС) диагностирована приблизительно у 71 млн человек в мире, являясь одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), выступая причиной смерти для 400 тыс. пациентов по всему миру ежегодно [7]. Как и в случае с COVID-19, уровень ферритина является важным маркером тяжести течения и прогрессирования заболевания, чьи повышенные значения могут выступать индикатором поражения печени [8].

Хотя истинные эпидемиологические данные только предстоит изучать, проблема уточнения диагностической тактики у пациентов с одновременным сочетанием ХГС и COVID-19 до сих пор остается крайне актуальной задачей. В этой связи поиск маркеров течения болезни и предикторов исхода подобного сочетания является крайне

актуальным. Поэтому целью текущего обзора научной литературы явился поиск доказательств связи в изменении уровня ферритина у пациентов с ХГС и COVID-19, который является значимым маркером при обоих состояниях.

ГИПЕРФЕРРИТЕМИЯ

Гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от самого мощного окислителя – свободной молекулы железа (*табл. 1*). К основным железосвязывающим белкам относится и ферритин [9].

Ферритин представляет собой внутриклеточный белок, играющий ключевую роль в депонировании железа. В качестве важной особенности своей структуры, которая характеризует ту или иную активность белка при различных патологических состояниях, необходимо указать, что ферритин состоит из легкой и тяжелой цепей. Уровень ферритина повышается и соответствует уровню внутриклеточного железа благодаря активации трансляции мРНК тяжелой и легкой цепей при высоком уровне внутриклеточного железа. При низком уровне внутриклеточного железа наблюдается обратная картина [10].

Ферритин и его формы в исследованиях *in vivo* и *in vitro* демонстрировали иммуномодулирующее действие. Хотя основным модулятором уровня ферритина является доступность железа, его синтез может также регулироваться различными воспалительными цитокинами, такими как IL-1 β и IL-6. Также на уровень сывороточного ферритина влияет повышение уровня гепсидина, выработка которого, в свою очередь, стимулируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-6. Помимо ферритина, еще одним аспектом, который необходимо учитывать при вирусных инфекциях, является влияние перегрузки железом. Так, например, активность хеликаз SARS-CoV-2, которые участвуют в репликации вируса, требует гидролиз АТФ, для чего, в свою очередь, нужно присутствие железа [11].

Нормальные значения ферритина варьируются в зависимости от многих параметров, при этом верхний предел обычно устанавливается на уровне 200 мкг/л у женщин и 300 мкг/л у мужчин. У пациентов старшего возраста и мужчин уровень сывороточного ферритина обычно выше, чем у молодых и женщин [6]. Ферритин – косвенный маркер общего запаса железа в организме, его низкий уровень считается одним из первых лабораторных признаков дефицита этого микроэлемента. Гиперферритинемия же является неспецифическим признаком и встречается при многих патологических состояниях [12]. Уровень

● **Таблица 1.** Основные белки, участвующие в метаболизме железа [9]
 ● **Table 1.** Main proteins involved in iron metabolism [9]

Основные белки метаболизма железа	Функции
Трансферрин	Транспорт Fe ³⁺ в плазме
Лактоферрин	Транспорт железа, бактерицидная функция
Ферритин	Депонирование железа в клетках. Содержание ферритина в плазме отражает запасы железа в организме и выраженность воспаления при воспалительных процессах
Гемосидерин	Депонирование железа в тканях
Гепсидин	Общепризнанный универсальный отрицательный регулятор обмена железа. Блокирует выход железа из эритроцитов в центральный кровоток и выход железа из макрофагов
Двухвалентный транспортер металла (DMT-1)	Транспорт свободного Fe ²⁺ через кайму апикальной мембраны эритроцита
Дуоденальный цитохром В	Ферроредуктаза. Преобразует Fe ³⁺ в Fe ²⁺ в просвете двенадцатиперстной кишки
Ферропортин	Перенос Fe ²⁺ через базальную мембрану в сосудистое русло
Трансферриновый рецептор	Трансмембранный гликопротеид, связывается с комплексом Fe ³⁺ – трансферрин и погружает его в клетку путем эндоцитоза, где Fe ³⁺ освобождается и поступает внутрь клетки
Транспортер гемового железа	Единственный транспортер гемового железа в эритроцитах двенадцатиперстной кишки
Мобилферрин	Внутриклеточный транспортер, аналог трансферрина плазмы
IRE, IRP	Внутриклеточные протеины, реагирующие на потребность организма в железе и интенсивность всасывания железа
HFE	Контролирует формирование комплекса трансферринового рецептора с трансферрином

Примечание. IRE/IRP – регулирующие элементы факторов, контролирующих содержание железа; HFE – ген гемохроматоза.

сывороточного и внутриклеточного ферритина заметно повышается при многих воспалительных заболеваниях. К таким состояниям, которые характеризуются острым или хроническим воспалением, измененным метаболизмом железа, ассоциированным с высоким уровнем сывороточного ферритина, относятся в т. ч. инфекционные и метаболические заболевания. В ряде клинических ситуаций уровень сывороточного ферритина может использоваться в качестве прогностического маркера риска тяжелых осложнений болезни и смерти [6].

Некоторые исследования сообщают о провоспалительном эффекте ферритина как такового, в то время как другие считают, что ферритин может действовать в качестве защитного фактора при определенных патологических состояниях. Повышение уровня ферритина, наблюдаемое при воспалении, можно рассматривать как механизм защиты от внешних (вирусов, бактерий, грибов) или внутренних (при аутоиммунных, нейродегенеративных, метаболических заболеваниях) патогенов. Сывороточный ферритин может проявлять иммуномодулирующую или даже иммуносупрессивную роль, ограничивая процесс генерализованного воспаления. По своей антиапоптотической функции ферритин обуславливает развитие толерантности к некоторым инфекциям [6].

Из ранее проведенных исследований известно, что тяжелая цепь ферритина активирует макрофаги, что в дальнейшем приводит к избыточному образованию провоспалительных цитокинов и последующей смерти клетки [13, 14]. Ферритин регулирует многие внутриклеточные сигнальные пути, в т. ч. провоспалительные с активацией NF-κB, что приводит к усилению процесса воспаления [6]. Также сообщалось, что ферритин может

напрямую, на ядерном уровне, стимулировать экспрессию генов нескольких провоспалительных цитокинов, таких как IL-1-β, IL-6, TNF-α [15, 16]. Избыточное производство медиаторов воспаления стимулирует поглощение железа, при этом увеличивается его внутриклеточная концентрация, что приводит к окислительному стрессу, перекисному окислению липидов и гибели клетки [17, 18]. В научной литературе существует понятие, связанное с регулируемой железом гибелью клетки, – ферроптоз. При инфекциях, подобных COVID-19, повреждение клеток вирусом является еще одним источником высвобождения ферритина. Поскольку сборка ферритина зависит от многих факторов, включая pH, молекула белка может распадаться в сыворотке, высвобождая токсичное свободное железо, которое определяет дальнейшее развитие окислительного стресса, усиления воспаления и повреждение клеток, что приводит к дисфункции многих органов и систем [19, 20].

Кроме того, важно упомянуть понятие гиперферритинемического синдрома, который определяется как сочетание значимо повышенного уровня ферритина (более 500 мкг/л) в совокупности с избыточным воспалением. В качестве двух основных драйверов развития данного состояния выделяют чрезмерную активацию Т-лимфоцитов и интерферона-γ [21, 22]. К подобным состояниям относят синдром активации макрофагов, септический шок, катастрофический антифосфолипидный синдром и болезнь Стилла у взрослых [11].

Также важно отметить, что сама по себе гиперферритинемия может протекать как с признаками перегрузки железа, так и без них. Более подробная информация представлена в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Возможные причины гиперферритинемии [10]

● **Table 2.** Potential causes of hyperferritinemia [10]

Вариант гиперферритинемии	Частые причины	Редкие причины
Гиперферритинемия без перегрузки железа	Клеточное повреждение, метаболический синдром и ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, инфекционные болезни, опухолевые процессы	Болезнь Гоше, иммуноопосредованные синдромы (первичный и вторичный синдром активации макрофагов, взрослая форма болезни Стилла)
Гиперферритинемия с/без перегрузки железом	Хронические заболевания печени (цирроз печени, алкогольная болезнь печени, НАЖБП, вирусные гепатиты, хроническая гематопорфирия)	
Гиперферритинемия с перегрузкой железа	Гемохроматоз (HFE, 1-й тип), синдром дисметаболической перегрузки железом, ятрогенная перегрузка железом, африканский тип перегрузки железом	Гемохроматоз (не HFE), ферропортиновая болезнь, гипотрансферринемия, ацерулоплазминемия

Как уже отмечалось ранее, любой процесс воспаления, независимо от его причины, может сопровождаться повышением уровня ферритина ввиду того, что провоспалительные цитокины стимулируют синтез как ферритина, так и регулирующих его секрецию белков (гепсидина), что приводит к гиперферритинемии [23]. Простагландины, участвующие в процессе воспаления и усилении репликации вирусов, также индуцируют синтез легкой цепи ферритина [24]. Кроме того, само по себе воспаление может вызывать гибель клетки посредством действия цитокинов, способствуя клеточному повреждению с одновременным высвобождением ферритина [25]. Редкие иммуноопосредованные состояния, такие как синдром активации макрофагов, могут вызывать чрезвычайно повышенный уровень ферритина. В связи с этим было выдвинуто предположение, что высокие уровни ферритина не только являются следствием воспаления, но и сами могут усугублять его, вызывая экстремальную экспрессию дополнительных медиаторов воспаления, известную как цитокиновый шторм [26].

ГИПЕРФЕРРИТИНЕМΙΑ ПРИ COVID-19

В литературе можно встретить предположение о том, что COVID-19 является частью спектра уже ранее упомянутого гиперферритинемического синдрома, в особенности эта связь прослеживается с синдромом активации макрофагов [11, 26]. В недавно проведенных клинических исследованиях было отмечено, что у пациентов с COVID-19 наблюдается повышенный уровень сывороточного ферритина (более 300 мкг/л). Более того, наиболее высокая концентрация наблюдалась в случае летальных исходов заболевания у пациентов. Интересно, что уровень сывороточного ферритина начал снижаться именно в тот момент, когда состояние пациентов с COVID-19 клинически улучшалось. Некоторые авторы отмечают, что ферритин может считаться независимым прогностическим фактором исходов болезни для пациентов с COVID-19 [6]. Также интересно отметить, что в ряде научных публикаций ферритин предлагается в качестве дополнительного маркера активности вирусной репликации [14].

В 2020 г. были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа коллектива авторов из Китая, целью которого явилось уточнения доказательств связи гиперферритинемии у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода болезни. В метаанализ были включены 60 научных работ и более чем 10 000 пациентов.

Оказалось, что уровень ферритина был значительно повышен у пациентов с тяжелым течением заболевания в сравнении с субъектами со средней и легкой степенью тяжести ($p < 0,001$). В случае летального исхода также наблюдалась схожая картина со значимой прямой связью с гиперферритинемией ($p < 0,001$). У пациентов с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, включая сахарный диабет 2-го типа и отягощенный онкологический анамнез, уровень ферритина тоже оказался значительно выше ($p < 0,01$) [14].

Схожие данные были позже получены другими исследователями, где при включении 200 взрослых пациентов с COVID-19 гиперферритинемия выступала в качестве прогностического признака тяжелого течения болезни и неблагоприятного исхода [27]. Кроме того, ретроспективные исследования, выполненные в Ухане (Китай), показали, что концентрация ферритина на момент диагностики заболевания была в 1,5–5,3 раза выше у пациентов с более тяжелым течением инфекции в сравнении с легкой формой COVID-19 [28]. Если обобщить имеющиеся данные относительно связи гиперферритинемии и клинической картины COVID-19, то выходит, что значения ферритина менее 1000 мкг/л соответствовали более легкой форме течения заболевания, тогда как уровень данного белка более 1000 мкг/л значимо коррелировал с тяжелым течением и риском летального исхода [29].

Переходя к описанию механизма влияния COVID-19 на уровень ферритина, важно уточнить, что SARS-CoV-2 может обладать гепсидиноподобным эффектом. Это означает, что патологический агент может оказывать дополнительное влияние на регуляцию ферритина независимо от интенсивности воспаления [30]. Сообщается, что уровень ферритина снижается вместе с уровнем интерлейкина-6 по мере разрешения COVID-19. Следовательно, ферритин выступает в качестве маркера выраженности цитокинового шторма, т.к. интерлейкины-1 β , -6 и фактор некроза опухоли α могут стимулировать синтез ферритина в макрофагах [31]. Кроме того, ферритин выступает в роли сигнальной молекулы, индуцируя экспрессию ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 β и -10) [26, 28]. В этом ключевую роль отводят тяжелой цепи ферритина, которая, по данным ряда исследователей, обладает иммуномодулирующим свойством и играет важную роль в активации макрофагов. Также в исследованиях *in vitro* было показано, что T- и B-лимфоциты связываются именно с тяжелой цепью

ферритина. В результате наблюдается иммуносупрессивный эффект, выражающийся в снижении пролиферации Т-лимфоцитов и созревании В-лимфоцитов, наряду с продукцией иммуноглобулинов (*рис.*) [31].

ГИПЕРФЕРРИТЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Вирус гепатита С нуждается в компонентах клеток хозяина для репликации и трансляции, при этом важная роль в данном процессе принадлежит внутриклеточному железу [32]. S. Kakizaki et al. проанализировали влияние железа на репликацию вируса гепатита С *in vitro*, доказав, что оно может его усиливать [33]. P. Foka et al. обнаружили, что перегруженные железом макрофаги, которые были инфицированы вирусом гепатита С, усиливали его репликацию в совместно культивируемых зараженных клетках. Важно заметить, что макрофаги, не перегруженные железом, также инфицировались вирусом от соседней линии клеток, но передача вируса осуществлялась медленнее, а влияние на репликацию было слабее [34]. С другой стороны, C. Fillebeen et al. пришли к выводу, что железо может подавлять репликацию вируса гепатита С путем снижения активности белка NS5B в клетках [35].

Как было обозначено ранее, определенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов поражения печени при ХГС представляет определение сывороточных маркеров обмена железа. Приблизительно у 35–42% пациентов с ХГС регистрируются признаки накопления железа в гепатоцитах и клетках Купфера [36, 37]. В исследованиях на лабораторных животных (мыши, инфицированные вирусом гепатита С) было продемонстрировано снижение содержания мРНК печеночного гепсидина и повышенная экспрессия дуоденального, печеночного и селезеночного ферропортина, что ведет к увеличению поглощения железа [38]. Наличие

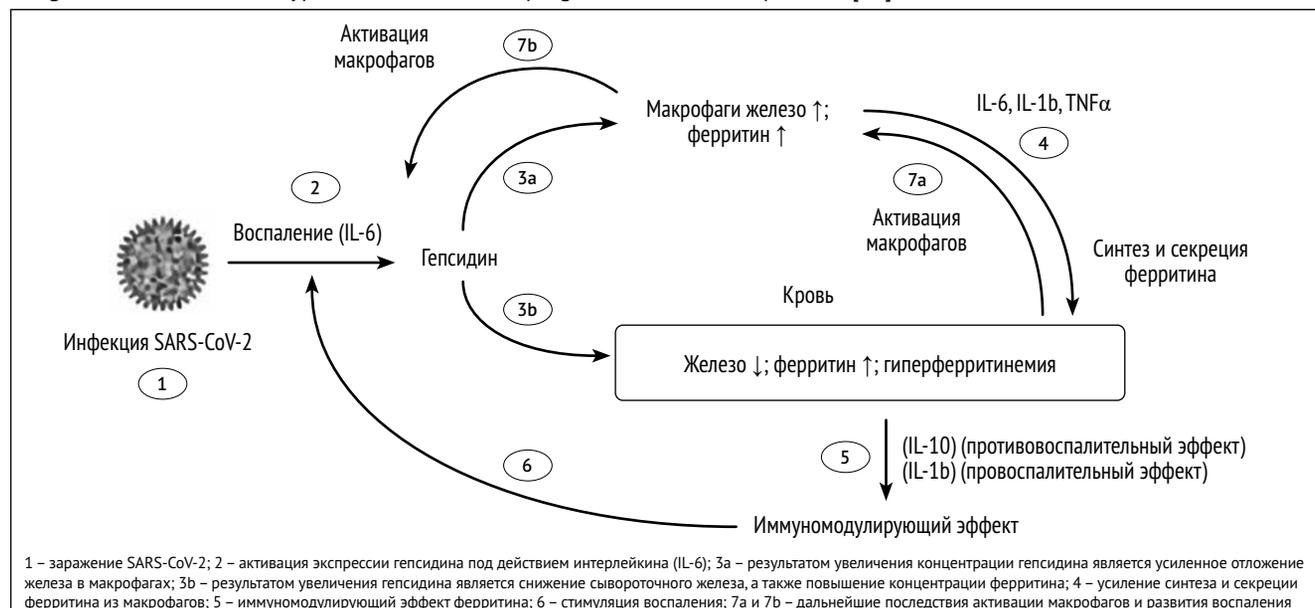
ХГС связано с увеличением интенсивности образования активных форм кислорода, что приводит к снижению экспрессии гепсидина [39]. Важно отметить, что синдром перегрузки железом у больных ХГС ассоциирован с более тяжелым течением заболевания: исход в форме цирроза печени чаще наблюдался у пациентов с повышенным накоплением железа ($p = 0,004$) [40].

Известно, что ХГС влияет на метаболизм железа путем снижения уровня белка гепсидина. Так, A. Fujita et al. при измерении содержания мРНК гепсидина в ткани печени у 56 пациентов с ХГС обнаружили, что его экспрессия сильно коррелирует со значениями ферритина сыворотки и степенью отложения железа в ткани печени. Отношение гепсидина к ферритину было значительно ниже у пациентов с ХГС, чем у пациентов с гепатитом В и контрольной группой. Girelli et al. определяли уровень s-гепсидина у 81 больного с ХГС без лечения и у 57 лиц из группы контроля и обнаружили, что его концентрация была значительно ниже у пациентов с ХГС, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с ХГС уровень s-гепсидина значительно коррелировал с увеличением концентрации ферритина в крови и гистологическим содержанием общего железа в печени [32].

В ряде исследований изучалась связь между перегрузкой железом и течением ХГС у пациентов; полученные данные носят противоречивый характер [32]. Так, одни исследователи отметили, что избыток железа способствует репликации вируса, тогда как другие авторы этот факт опровергли. Тем не менее в научной литературе связь перегрузки железа и ХГС широко признана. A. Di Bisceglie et al. в 1992 г. первыми обнаружили повышенный уровень сывороточного ферритина у пациентов с хроническим гепатитом (как В, так и С) [36]. Впоследствии в исследовании с включением 209 больных ХГС было установлено накопление железа в печени в 42,1% случаев, при этом большинство пациентов имели невысокую степень инфильтрации ткани печени железом. Важно отметить, что

● **Рисунок.** Потенциальная роль гиперферритинемии при COVID-19 [31]

● **Figure.** Potential role of hyperferritinemia in the prognosis of COVID-19 patients [31]



у таких пациентов отмечались более высокие уровни сывороточного железа (СЖ), ферритина и сатурации трансферрина (СТ). Также выявлено, что накопление железа в печени имеет значительную связь с тяжестью фиброза [32]. В другой работе у 100 пациентов с ХГС на основании гистологического исследования печени у 19 были обнаружены следы отложения железа в тканях органа, при этом отмечалась корреляция с наличием фиброза печени 3-й и 4-й степени. У 55 пациентов имелось хотя бы одно из измененных значений СЖ, СТ или ферритина. При проведении дополнительного многофакторного анализа единственным независимым прогностическим фактором выраженного фиброза печени служил именно уровень сывороточного ферритина, при этом данный показатель имел положительную корреляцию с аналогичным параметром в тканях [41]. Хотя представленные данные и демонстрируют связь повышенной концентрации сывороточного ферритина с гистологическими изменениями печени, тем не менее ряд исследователей полагают, что первый упомянутый показатель может выступать в качестве маркера воспаления без связи с конкретными изменениями в структуре органа. В одном из ранее проведенных исследований с включением 123 пациентов с хроническим гепатитом (из них 63 с ХГС) обнаружено повышение ферритина, СЖ и СТ у больных ХГС, в то время как ни у одного из этих пациентов не было обнаружено признаков накопления железа в печени. Таким образом, повышенный ферритин отражает не только накопление печеночного железа, но и воспаление в печени, а также позволяет предполагать наличие ее фиброза [32].

В работе А. Щекотовой и соавт. оценивалась роль нарушения обмена железа в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени. В изучение были включены 170 пациентов, из них 150 были с ХГС (74 мужчины, средний возраст $38,89 \pm 11,31$ лет), 20 – с алкогольным циррозом печени, класс В по шкале Чайлда – Пью (14 мужчин, средний возраст $49,5 \pm 10,8$ лет). В контрольную группу было включено 100 здоровых добровольцев (42 мужчины, средний возраст $37,29 \pm 10,14$ лет). Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты, оценку биохимических показателей функционального состояния печени, определение параметров обмена железа в крови (сывороточное железо, ферритин, ОЖСС). В качестве метода оценки выраженности фиброза была использована ультразвуковая эластография печени. У 110 больных с ХГС с определенной длительностью заболевания и стадией фиброза по результатам эластографии печени авторами была рассчитана скорость развития фиброза как соотношение стадии фиброза в баллах к длительности заболевания в годах. Корреляционный анализ продемонстрировал, что в группе пациентов с ХГС концентрация ферритина прямо коррелировала с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = 0,31$; $p = 0,02$) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = 0,3$; $p = 0,03$), общим и прямым билирубином ($r = 0,41$; $p = 0,003$ и $r = 0,33$; $p = 0,02$ соответственно) и плотностью печени по данным эластографии ($r = 0,35$; $p = 0,02$), что подтверждает концепцию нарастания нарушений обмена железа на фоне интенсификации цитолиза, холестаза

и фиброза печени. Также подтверждено наличие прямой достоверной взаимосвязи темпа прогрессирования фиброза при ХГС с уровнем ферритина ($r = 0,23$; $p = 0,04$) [42].

S. Inomata et al. изучали изменения уровня гепсидина у пациентов с ХГС после проведения противовирусной терапии ледипасвиром и софосбувиром. В клиническое исследование были включены 24 пациента (11 мужчин, средний возраст $62,6 \pm 9,6$ лет) с ХГС, генотип 1b, при этом наблюдение за ними велось до и после проведения лечения, направленного на элиминацию вируса. В ходе исследования авторы обнаружили, что уровень гепсидина в сыворотке крови на исходном уровне оставался в пределах нормы, хотя уровень сывороточного ферритина у пациентов был повышен. Через 24 нед. после противовирусной терапии уровни ферритина и гепсидина в сыворотке крови значительно снизились по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно). Однако соотношение гепсидина к ферритину в сыворотке крови было значительно увеличено ($p < 0,001$) [43]. Это крайне значимая находка, поскольку, согласно данным ряда клинических исследований, снижение значения соотношения гепсидина к ферритину может являться маркером прогрессирования фиброза печени [44].

ГИПЕРФЕРРИТЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ХГС

Обсуждение возможности феномена гиперферритинемии при COVID-19 и ХГС у пациентов в некотором плане затруднено ввиду того, что в научной литературе подобное сочетание почти не описано. Согласно мнению ряда исследователей, распространенность ХГС у больных COVID-19 достаточно низкая [45]. Тем не менее в одном из ранее проведенных клинических исследований показано, что у больных хроническими гепатитами В и С с COVID-19 наблюдается более высокая вероятность развития тяжелого течения гепатита, что может быть связано с усилением репликации вируса во время заражения SARS-CoV-2 [46]. Вместе с тем приведенные данные довольно неоднозначны и ограничены небольшими сериями наблюдений.

В этой связи рационально привести ряд клинических случаев, опубликованных ранее. Так, в одном из них исследователи наблюдали женщину в возрасте 70 лет, у которой был выявлен дельта-штамм SARS-CoV-2 и впервые обнаруженный положительный результат РНК-вируса гепатита С (HCV РНК). В ходе 8 нед. лечения с применением ремдесвира титр HCV РНК только нарастал – вплоть до 10 000 раз в сравнении с исходными показателями (140 МЕ/мл против 1 675 038 МЕ/мл). Однако при этом уровни АСТ и АЛТ за время терапии пришли в норму (АСТ – 47 и 29 МЕ/мл, АЛТ – 30 и 14 МЕ/мл). Важно заметить, что, согласно данным литературы, используемый у пациентки препарат не обладает свойством усиления репликации HCV. В дальнейшем у пациентки установили генотип вируса (1b) и начали соответствующее лечение [47].

HCV и SARS-CoV-2 имеют ряд общих характеристик: они оба являются одноцепочечными РНК-вирусами

и индуцируют усиленный иммунный ответ (особенно со стороны Т-хелперов 2-го типа), ведущий к иммуноопосредованному повреждению тканей [48].

Интересные данные были получены в когортном исследовании, выполненном в Италии. Согласно его результатам наличие антител к HCV коррелировало с лучшим клиническим исходом COVID-19. Исследователи предположили, что вирус может обладать некими протективными свойствами, уменьшающими патологические эффекты SARS-CoV-2 [49].

D. Ronderos et al. оценили связь наличия ХГС с течением COVID-19 у госпитализированных пациентов. В ретроспективное клиническое исследование включены 1 193 пациента с COVID-19, разделенные на две группы: с ХГС в анамнезе ($n = 50$, 14 женщин, средний возраст 64 ± 9 лет) и без ($n = 1 157$, 456 женщин, средний возраст 62 ± 16 лет). В ходе определения предикторов летального исхода при помощи многомерной модели кокс-регрессии оказалось, что пожилой возраст, ХГС в анамнезе, повышенный уровень D-димера и ферритина указывали на повышенную внутрибольничную смертность у данной группы пациентов, при этом наиболее сильная связь продемонстрирована для ХГС в анамнезе. По мнению авторов,

у пациентов с COVID-19 наличие ХГС в анамнезе может быть связано с потенциальным усилением вирулентности SARS-CoV-2. Это может быть обусловлено внепеченочными эффектами HCV, ведущими к облегчению проникновения SARS-CoV-2, хроническим цитокинопосредованным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многих исследований убедительно демонстрируют, что гиперферритинемия как при ХГС, так и при COVID-19 нередко выступает в роли важного прогностического фактора. Данное сочетание может внести значимую сложность в работу клинициста, поскольку повышенный уровень ферритина отражает сразу несколько патологических факторов, требующих комплексного плана терапевтических вмешательств. В этой связи следует подчеркнуть важность измерения исходного уровня ферритина у таких больных с последующим динамическим контролем.



Поступила / Received 22.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.04.2023

Принята в печать / Accepted 11.04.2023

Список литературы / References

- Valenti L., Corradini E., Adams L.A., Aigner E., Alqahtani S., Arrese M. et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;17:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00807-6>.
- Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C., McLaren C.E., Eckfeldt J.H., McLaren G.D. et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1769–1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041534>.
- Zhou B., Liu S., Yuan G. Combined Associations of Serum Ferritin and Body Size Phenotypes With Cardiovascular Risk Profiles: A Chinese Population-Based Study. *Front Public Health.* 2021;9:550011. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.550011>.
- Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(2):5–12. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>. Maslennikova G.Y., Oganov R.G. Prevention of non-infectious diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2019;18(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>.
- Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. *Врач.* 2020;(4):19–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-04>. Samorodskaya I.V., Klyuchnikov I.V. Problems of diagnosis and treatment of COVID-19 by clinical example. *Vrach.* 2020;(4):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-04>.
- Lazar A.M. Hyperferritinemia: The Link Between COVID-19, Inflammation, and Patient Comorbidities. *IDHealth.* 2021;4(4):615–622. <https://doi.org/10.47108/jidhealth.Vol4.Iss4.193>.
- Богомолов П.О., Сapanюк А.И., Буеверов А.О., Висков Р.В., Соболев К.Э., Ушканенко И.Н. и др. Организация медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени в Московской области. *Вестник Росздравнадзора.* 2022;(6):19–27. Режим доступа: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/upload/images/2023/2/5/1675624939.70676-1-1410742.pdf>. Bogomolov P.O., Sapanuk A.I., Bueverov A.O., Viskov R.V., Sobolev K.E., Ushkanenko I.N. et al. Organization of medical care for patients with liver diseases in the Moscow region. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2022;(6):19–27. (In Russ.) Available at: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/upload/images/2023/2/5/1675624939.70676-1-1410742.pdf>.
- Саркисянц Н.К., Григорян Э.Г. Прогностическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;23(3):56–59. Режим доступа: http://old-gastro-jr.ru/files/_3_2013_s9_1372602993.pdf. Sarkisyants N.K., Grigoryan E.G. Prognostic significance of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(3):56–59. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-jr.ru/files/_3_2013_s9_1372602993.pdf.
- Цветаяева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010;3(3):278–283. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=mwezqf>. Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Mamukova Y.I. Fundamentals of regulation of iron metabolism. *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice.* 2010;3(3):278–283. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=mwezqf>.
- Sandnes M., Ulvik R.J., Vorland M., Reikvam H. Hyperferritinemia – A Clinical Overview. *J Clin Med.* 2021;10(9):2008. <https://doi.org/10.3390/jcm10092008>.
- Perricone C., Bartoloni E., Bursi R., Cafaro G., Guidelli G.M., Shoenfeld Y., Gerli R. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res.* 2020;68(4):213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>.
- Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. *Современная ревматология.* 2022;16(2):74–80. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-74-80>. Kaleda M.I., Fedorov E.C. Value of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Modern Rheumatology.* 2022;16(2):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-74-80>.
- Ruscitti P., Di Benedetto P., Berardicurti O., Panzera N., Grazia N., Lizzi A.R. et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep.* 2020;10:12232. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69031-w>.
- 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;34:e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
- Moreira A.C., Mesquita G., Gomes M.S. Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms.* 2020;8:589. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040589>.
- Deng F., Zhang L., Lyu L., Lu Z., Gao D., Ma X. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2021;156(7):324–331. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.030>.
- Alam J.M., Ali H. Significance of Ferritin as Biomarker in SARS Corona virus (COVID-19) infection and complications: A Review. *Chem Res J.* 2020;5(6):59–64. Available at: <http://chemrj.org/download/vol-5-iss-6-2020/chemrj-2020-05-06-59-64.pdf>.
- Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics.* 2021;13(5):mfab021. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab021>.
- Zhang J., Chen X., Hong J., Tang A., Liu Y., Xie N. et al. Biochemistry of mammalian ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative responses. *Sci China Life Sci.* 2021;64(3):352–362. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1795-4>.

20. Habib H.M., Ibrahim S., Zaim A., Ibrahim W.H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother.* 2021;136:111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
21. Birndt S., Schenk T., Heinevetter B., Brunkhorst F.M., Maschmeyer G., Rothmann F. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide. German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146:1065–1077. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03139-4>.
22. Schuler G.S., Canna S.W. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol.* 2018;30:195–203. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy012>.
23. Tran T.N., Eubanks S.K., Schaffer K.J., Zhou C.Y., Linder M.C. Secretion of Ferritin by Rat Hepatoma Cells and Its Regulation by Inflammatory Cytokines and Iron. *Blood.* 1997;90(12):4979–4986. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.12.4979>.
24. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood.* 2002;99(10):3505–3516. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.10.3505>.
25. Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29(9):401–409. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>.
26. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G., D'Cruz D.P., Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185>.
27. Para O., Caruso L., Pestelli G., Tangianu F., Carrara D., Maddaluni L. et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgrad Med.* 2022;134(1):58–63. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1990091>.
28. Gómez-Pastora J., Weigand M., Kim J., Wu X., Strayer J., Palmer A.F. et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta.* 2020;509:249–251. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
29. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers.* 2020;25(8):616–625. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1797880>.
30. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020;10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>.
31. Čepelak I., Dodig S., Vučenić I. Hyperferritinemia and COVID-19? *RAD CASA – Medical Sciences.* 2020;544:18–25. <https://doi.org/10.21857/ygjrvcv0y>.
32. Zou D.M., Sun W.L. Relationship between Hepatitis C Virus Infection and Iron Overload. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(7):866–871. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.202737>.
33. Kakizaki S., Takagi H., Horiguchi N., Toyoda M., Takayama H., Nagamine T. et al. Iron enhances hepatitis C virus replication in cultured human hepatocytes. *Liver.* 2000;20(2):125–128. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2000.020002125.x>.
34. Foka P., Dimitriadis A., Karamichali E., Kyratzopoulou E., Giannimaras D., Koskinas J. et al. Alterations in the iron homeostasis network: A driving force for macrophage-mediated hepatitis C virus persistency. *Virulence.* 2016;7:679–690. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1175700>.
35. Fillebeen C., Pantopoulos K. Iron inhibits replication of infectious hepatitis C virus in permissive Huh7.5.1 cells. *J Hepatol.* 2010;53:995–999. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.044>.
36. Di Bisceglie A.M., Axiotis C.A., Hoofnagle J.H., Bacon B.R. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1992;102(6):2108–2113. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90339-z](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90339-z).
37. Hézode C., Cazeneuve C., Coué O., Roudot-Thoraval F., Lonjon I., Bastie A. et al. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *J Hepatol.* 1999;31(6):979–984. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80308-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80308-0).
38. Nishina S., Hino K., Korenaga M., Vecchi C., Pietrangelo A., Mizukami Y. et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology.* 2008;134(1):226–238. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.011>.
39. Miura K., Taura K., Kodama Y., Schnabl B., Brenner D.A. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology.* 2008;48(5):1420–1429. <https://doi.org/10.1002/hep.22486>.
40. Taher A.T., Saliha A.N. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):265–271. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.265>.
41. Metwally M.A., Zein C.O., Zein N.N. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:286–291. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04049.x>.
42. Шекотова А.П., Булатова И.А. Вклад изменений обмена железа в патогенез хронических диффузных заболеваний печени. *Пермский медицинский журнал.* 2020;37(6):5–12. <https://doi.org/10.17816/pmj3765-12>.
43. Shchekotova A.P., Bulatova I.A. Contribution of iron metabolism changes to the pathogenesis of chronic diffuse liver diseases. *Perm Medical Journal.* 2020;37(6):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj3765-12>.
44. Inomata S., Anan A., Yamauchi E., Yamauchi R., Kunimoto H., Takata K. et al. Changes in the Serum Hepcidin-to-ferritin Ratio with Erythroferrone after Hepatitis C Virus Eradication Using Direct-acting Antiviral Agents. *Intern Med.* 2019;58(20):2915–2922. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2909-19>.
45. Tan T.C., Crawford D.H., Franklin M.E., Jaskowski L.A., Macdonald G.A., Jonsson J.R. et al. The serum hepcidin:ferritin ratio is a potential biomarker for cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1391–1399. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02828.x>.
46. Martínez M.A., Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression. *Hepatol Commun.* 2021;5(7):1138–1150. <https://doi.org/10.1002/hep4.1745>.
47. Беляков Н.А., Боева Е.В., Загдын З.М., Эсауленко Е.В., Лиознов Д.А., Симакина О.Е. и др. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез. *Инфекция и иммунитет.* 2022;12(4):639–650. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>.
48. Belyakov N.A., Boeva E.V., Zagdyn Z.M., Esaulenko E.V., Lioznov D.A., Simakina O.E. Epidemiology and course of infectious diseases against the background of COVID-19 pandemic. 1. HIV infection, chronic hepatitis C and tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(4):639–650. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>.
49. Jang T.Y. Suppression of hepatitis C virus replication during COVID-19 infection. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(4):394–395. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12498>.
50. Toma L., Zgura A., Isac T., Simu R., Mercan-Stanciu A., Dodot M., Iliescu E.L. COVID-19 and the thyroid function in patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(3):392–396. <https://doi.org/10.4183/aeb.2022.392>.
51. Mangia A., Cenderello G., Verucchi G., Ciancio A., Fontana A., Piazzolla V. et al. Is positivity for hepatitis C virus antibody predictive of lower risk of death in COVID-19 patients with cirrhosis? *World J Clin Cases.* 2020;8(22):5831–5834. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5831>.
52. Ronderos D., Omar A.M.S., Abbas H., Makker J., Baiomi A., Sun H. et al. Chronic hepatitis-C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *World J Clin Cases.* 2021;9(29):8749–8762. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8749>.

Информация об авторах:

Гоник Максим Игоревич, врач-гастроэнтеролог, Российский научный центр рентгенодиагностики; 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; maxim.gonik@yandex.ru

Бувверова Елена Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1; bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

Бувверов Алексей Олегович, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии, Институт профессионального образования Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; bcl72@yandex.ru

Information about the authors:

Maxim I. Gonik, Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia; maxim.gonik@yandex.ru

Elena L. Bueverova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

Aleksey O. Bueverov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; bcl72@yandex.ru