

Б.А. Абдуллаева¹ , А.Н. Давлетова¹ , Р.С. Досымбекова² ,
Д.А. Бегимбетова³ , Н.М. Амангелди⁴ 

¹ Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

² Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

³ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

⁴ Восточно-Казахстанский университет имени Сарсена Аманжолова, Усть-Каменогорск, Казахстан

*e-mail: ayaulym_dauletova@mail.ru

СВЯЗЬ ФЕРРИТИНА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

В настоящей статье приводятся и анализируются результаты завершенных и продолжающихся исследований по гематологическим данным для идентификации связи между ухудшением состояния пациентов и уровнем сывороточного ферритина в крови госпитализированных с COVID-19. Как известно, возбудитель инфекции, вирус SARS-CoV-2, имеет высокий вирулентный характер. В связи с этим ВОЗ объявила вспышку COVID-19 пандемией. Повышенный уровень ферритина был обнаружен у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Следовательно, целью данного исследования было определить взаимосвязь ферритина с критическим состоянием и летальными исходами у больных COVID-19. В процессе исследования были включены в сумме 32 работы, в которых были собраны гематологические данные 9459-ти госпитализированных. Для анализа взаимосвязи ферритина со смертностью и критическим состоянием были взяты 13 исследований, в которых были рассмотрены данные 6306 инфицированных. Уровень ферритина был значительно повышен у пациентов с тяжелым состоянием по сравнению с уровнем ферритина у пациентов с менее тяжелым течением заболевания. Инфицированные с летальным исходом имели высокий уровень ферритина по сравнению с таковым у пациентов с не летальным исходом. Пациенты с одной или несколькими сопутствующими заболеваниями, включая диабет, тромботические осложнения и рак, имели более высокий уровень ферритина, чем пациенты без сопутствующих заболеваний. А также повреждение печени и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) было ассоциировано с высоким уровнем ферритина, а его уровень был связан с попаданием пациентов в отдел интенсивной терапии (ОИТ) и нужду в искусственной вентиляции легких. Гиперферритинемия связана с неблагоприятным прогнозом и может быть маркером ухудшения состояния пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, ферритин, критические случаи, летальные исходы.

B. Abdullayeva¹, A. Davletova^{1*}, R. Dossymbekova²,
D. Begimbetova³, N. Amangeldi⁴

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Assfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

³National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

⁴Sarsen Amanzholov East Kazakhstan University, Oskemen, Kazakhstan

*e-mail: ayaulym_dauletova@mail.ru

The association of ferritin with the severe course of COVID-19

This article reports and analyzes the results of completed and ongoing studies on hematologic data to identify the association between patient deterioration and serum ferritin levels in COVID-19 hospitalized patients. The infectious agent, SARS-CoV-2 virus, is known to be highly virulent. Therefore, WHO has declared the COVID-19 outbreak as a pandemic. Elevated ferritin levels have been found in patients with severe coronavirus infection. Hence, the aim of this study was to determine the relationship of ferritin with critical condition and mortality in COVID-19 patients. A total of 32 papers that collected hematologic data from 9459-hospitalized patients were included in the study process. Thirteen studies were taken to analyze the relationship of ferritin with mortality and critical status, in which data from 6306 infected individuals were reviewed. Ferritin levels were significantly elevated in critically ill patients compared with ferritin levels in patients with less severe disease. Fatal infected patients had high ferritin levels compared with those of non-fatal patients. Patients with one or more comorbidities, including diabetes, thrombotic complications, and cancer, had higher ferritin levels than patients without comorbidities. And also liver injury and the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS)

were associated with high ferritin levels, and its levels were associated with patients being admitted to the intensive care unit (ICU) and needing ventilator support. Hyperferritinemia is associated with an unfavorable prognosis and may be a marker of deterioration in COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, coronavirus, ferritin, critical cases, fatalities.

Б.А. Абдуллаева¹, А.Н. Давлетова^{1*}, Р.С. Досымбекова²,
Д.А. Бегимбетова³, Н.М. Амангелді⁴

¹Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

²Асфендиаров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

³National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана, Қазақстан

⁴Сәрсен Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті, Өскемен, Қазақстан

*e-mail: ayaulym_dauletova@mail.ru

COVID-19 ауыр жағдайлары мен ферритин байланысы

Бұл мақалада COVID-19 диагнозы бар науқастардың жай-күйінің нашарлауы мен ферритин деңгейі арасындағы байланысты анықтау үшін гематологиялық деректер бойынша зерттеудердің нәтижелері көлтіріліп, талданған. SARS-CoV-2 вирусы адамнан адамға өте жылдам таралатын сипатқа ие. Осыған байланысты ДДСҰ COVID-19 індегі пандемия деп жариялады. Ауыр жағдайдағы коронавирустық инфекцияны бастан кешірген науқастарда ферритин деңгейінің жоғарылауы анықталды. Сондықтан, бұл зерттеудің мақсаты ферритиннің COVID-19 науқастарындағы ауыр жағдай мен өліммен байланысын анықтау болды. Зерттеу барысында 32 ғылыми жұмыс талданды, онда 9459 ауруханаға жатқызылғандардың гематологиялық мәліметтері жиналды. Ферритиннің өлім-жітіммен және ауыр жағдаймен байланысын талдау үшін 13 зерттеу алынды, онда 6306 вирусты жүқтірган адамның деректері қарастырылды. Ферритин деңгейі жеңіл түрде ауырған пациенттермен салыстырғанда жағдайы ауыр пациенттерде айтартықтай жоғарылаған. COVID-19 әсерінен қазаға ұшырағандарда тірі қалғандармен салыстырғанда да ферритин деңгейі айтартықтай жоғары мөлшерде болған. Бір немесе бірнеше қатар жүретін аурулары бар науқастарда, соның ішінде қант диабеті, тромботикалық асқынулар және қатерлі ісік аурулары бар науқастарда ферритиннің едәүір жоғары деңгейіне ие болғаны анықталды. Сондай-ақ бауырдың зақымдануы және жедел респираторлық дистресс синдромының дамуы ферритиннің жоғары деңгейімен айтартықтай байланысты болды. Оның деңгейі пациенттердің қарқынды терапия бөліміне ауыстырылуымен және жасанды тыныс алу аппаратының қажеттілігімен байланысты болды. Гиперферритинемия COVID-19 диагнозы бар пациенттердің ауруының асқынуын болжаушы биомаркер ретінде қарастырылуы мүмкін.

Түйін сөздер: COVID-19, коронавирус, ферритин, ауыр жағдайлар, өлім жағдайы.

Введение

В декабре 2019 года в городе Ухань, расположенному в центральном регионе Китая, была впервые обнаружена коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая имеет высокий вирулентный характер [1]. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила вспышку COVID-19 пандемией, болезнь включает в себя симптомы респираторных заболеваний, как: повышение температуры (89-93%), кашель (76-82%) и затруднение дыхания (31-55%). Однако у 39% людей болезнь прогрессирует, вызывая острую дыхательную недостаточность, характеризующуюся цитокиновым штормом, которая в половине случаев ведет к летальному исходу [2, 3].

При тяжелых течениях коронавирусной инфекции было выявлено увеличение уровня ферритина, D-димера, лактат-дегидрогеназы, воспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-12 и TNF α [4,5]. Увеличение уровня сывороточного ферри-

тина в плазме крови, гиперферритинемию, связывают с поступлением пациентов в отделение интенсивной терапии, высоким риском смертности и рассматривают как индикатор в выявлении у пациентов тяжелого течения болезни, чтобы вовремя предотвратить цитокиновый штурм [5, 6].

Вследствие того, что данные исследования проводились в относительно малой выборке пациентов, прогнозируемая роль ферритина в активации цитокинового шторма и как биомаркера в преждевременном определении тяжелого течения коронавирусной инфекции требует дальнейшей верификации. Определение уровня сывороточного ферритина представляет особый интерес в связи его потенциальной прогностической и диагностической ролью [7,8].

Целью данного обзора является раскрыть взаимосвязь уровня сывороточного ферритина с критическим состоянием и смертностью у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Материалы для данной обзорной статьи были собраны из базы данных рецензированных медицинских и биологических публикаций, в том числе PubMed, Scopus, CNKI, CambridgeCoreи глобальной базы данных исследований по коронавирусу WHOCOVID-19. Ключевыми словами для поиска релевантных статей были следующие: coronavirus, n-cov, Sars-Cov-2, COVID, cytokinestorm, ferritin. Не было введено никаких ограничений в отношении региона исследования или этнической принадлежности населения.

Результаты и обсуждение

Взаимосвязь уровня ферритина с критическим состоянием пациентов с COVID-19

Показатель нормы уровня ферритина у мужчин считается 30-310 мкг/мл, а у женщин 22-180 мкг/мл. При анализе соотношения уровня ферритина с критическим состоянием у больных с COVID-19 релевантными сочлись семь независимых исследований, в которых в сумме собраны гематологические данные 3310-и пациентов (табл. 1) [8].

Из них анализы 3245 пациентов были классифицированы по двум клиническим типам: 1) легкая и средняя степень тяжести; 2) тяжелые и критические случаи [9]. По итогам исследования уровень ферритина был значительно высок у пациентов критическим течением заболевания.

201 результата анализов были проанализированы по двум критериям: 1) с ОРДС; 2) без ОРДС. По показателям уровень ферритина был выше у пациентов с ОРДС [10].

Таблица 1 – Уровень ферритина у разных групп больных COVID-19

Исследования	Случаи	Менее тяжелые	Ферритин (мкг/мл)	Более тяжелые	Ферритин (мкг/мл)	value
BoZhouetal	20	9	291.13 (102.1-648.42)	11	1006.16(408.265-1988.25)	<0.05
Chuan Qin et al	452	166	523.7 (299.1-840.4)	286	800.4 (452.9-1451.6)	<0.001
Sumeyye Kazancioglu et al	120	85	84.9 (5.2-823)	35	330 (30.8-1580)	<0.001
Holler, J.G.	2431	2072	417 (189.5-910.5)	359	1018,50 (545,00-1907,50)	0.001
Wu C, Chen X et al	201	117	457.66 (223.73-702.65)	84	1029.28 (546.26-2000)	<0.001
Guang Chen et al	21	10	337.4 (286.2-1275.4)	11	1598.2 (1424.6-2036)	<0.049

Остальные данные 65-и инфицированных были разделены по трем клиническим типам: 1) легкая степень тяжести; 2) средняя степень тяжести; 3) тяжелая степень тяжести. Также по результатом этих исследований было выявлено, что уровень ферритина значительно выше в корреляции с тяжелым течением заболевания. Данные показали, что средний уровень ферритина у пациентов с легким течением COVID-19 составлял – 821 мкг/мл, у пациентов с средней степенью тяжести заболевания в среднем уровень ферритина – 1331 мкг/мл, у больных с тяжелой степенью тяжести средний уровень ферритина составлял – 1368 мкг/мл [10,11].

По итогам исследования, у больных с тяжелым течением COVID-19 значительно повышен уровень сывороточного ферритина, в сравнении с легким и средним степенями тяжести болезни. Этот факт позволяет предположить, что повышенный уровень ферритина свидетельствует о более тяжелой вторичной бактериальной инфекции и обострении COVID-19 [11].

Взаимосвязь уровня ферритина и смертностью от COVID-19

Для обзора взаимосвязи уровня сывороточного ферритина в плазме крови с уровнем смертности инфицированных были взяты данные 6-ти исследований, в которых собраны анализы 3061 пациентов (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнение уровня ферритина у пациентов с не летальным и летальным исходами

Исследования	Случаи	Не летальные исходы	Ферритин	Летальные исходы	Ферритин	value
Fei Zhouetal	191	137	503.2 (264.0–921.5)	54	1435.3 (728.9–2000.0)	<0.01
Chen Taoet al	274	161	481.2 (265.1-871.5)	113	1418.3 (915.4-2236.2)	<0.05
WuC.etal	84	40	853 (330.33-1968.57)	44	1096.21 (559.4-2000)	<0.34
WangZH. etal	59	18	1369.8±1138.2	41	3065.7±6331.4	<0.12
Holler J.G et al	2431	1976	469,00 (199,00–1047,50)	455	596,50 (214,75-1269,25)	<0.084
Fei F etal	22	11	874.36±852.14	11	968.27±1285.54	0.842

Значимый скачок уровня ферритина у пациентов с летальным исходом можно заметить в исследованиях FeiZhou, Chen Tao, Wang ZH. Примечательно, что изменения уровня ферритина у пациентов с COVID-19 не только выше у не выживших, но и увеличиваются с ухудшением течения заболевания. Не менее важным фактором является сопутствующие заболевания. 48% пациентов в исследовании FeiZhou имели сопутствующую патологию, причем наиболее распространенной была артериальная гипертензия (30% пациентов), за которой следовали диабет (19% пациентов) и ишемическая болезнь сердца (8% пациентов). Синтез данных показал, что увеличение случаев смерти связано с преклонным возрастом, а также более высоким показателем пороков при поступлении [12,13]. В исследованиях Holleretal с повышением уровня ферритина был связан возраст пациентов и пол. Результаты показали, что летальные исходы были высоки у пожилых людей и мужчин. Также по показателям 405 летальных случаев: средний уровень ферритина у мужчин (710 (314.50–1474.50) µg/L) был значительно выше чем у женщин (329.00 (161.13–709.25) µg/L)[13-14]. В работе WuC. Etal было выявлено, что пожилой возраст (≥ 65 лет), высокая температура (≥ 39 °C), сопутствующие заболевания (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет), нейтрофилия, лимфоцитопения, а также снижение количества CD3 и CD4 Т-клеток, повышенные показатели воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и сывороточный ферритин) были достоверно связаны с более высоким риском развития ОРДС. Из 201 пациентов со средним возрастом 51 год, у 41,8% развился ОРДС, из них у 52,4% был летальный исход [15]. Безусловно, данные рассмотренных исследований показывают, что у пациентов с летальным исходом уровень ферри-

тина выше, чем у остальных инфицированных.

В этом обзоре были рассмотрены показатели ферритина у разных групп инфицированных вирусом SARS-CoV-2. У госпитализированных был зарегистрирован существенно высокий уровень ферритина. Ферритин – это белок, выполняющий функцию депо железа. Уровень этого белка в сыворотке крови отражает нормальный уровень железа и помогает диагностировать железодефицитную анемию [16-20]. Уровень циркулирующего ферритина повышается во время вирусных инфекций и может быть маркером репликации вируса [21]. Повышенный уровень ферритина из-за цитокинового шторма также был зарегистрирован в тяжелых случаях [22, 23]. Во время цитокинового шторма при COVID-19 быстровырабатываются многие воспалительные цитокины, включая IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-12 и IFN-γ, которые стимулируют гепатоциты, клетки Купфера и макрофаги секretировать ферритин [24-26]. А также повышение уровня ферритина связывают с воспалением, вызванным инфекцией COVID-19, которая повышает уровень гепсидина, основного регулятора запаса железа в тканях [27-29]. По последним исследованиям W. Liu и H. Li изучили патогенез SARS-CoV-2 и получили доказательства, указывающие на его ключевой патогенный механизм. Эта стратегия включает в себя атаку на 1-бета-цепь гемоглобина, которая, следовательно, инициирует диссоциацию порфиринов от железа и выброс железа в кровоток. В результате разрушается способность гемоглобина связываться с кислородом, что отрицательно сказывается на его доставке к основным органам организма. Это показывает, почему случаи тяжелой гипоксии не меняются с кислородом, а вместо этого связана с быстрой полиорганной недостаточностью. Кроме того, помимо окислительного повреждения легких, свободное железо также вызывает вос-

паление альвеолярных макрофагов. Нарушение гем-пути может привести к повышению уровня ферритина в сыворотке крови, лимфопении и повышению уровня моноцитов. Кроме того, повышенная нагрузка железом и выработка гемоглобина способствуют повышению вязкости крови при диффузном микроциркуляторном и макроциркуляторном тромбозе. Это приводит к повышенному уровню D-димера, что в некоторых случаях может быть причиной внезапного ухудшения состояния и смерти [30].

Более того, по теоретическим данным новый спайковый белок коронавируса (SARS-CoV-2) обладает гепсидиноподобным действием, а это означает, что вирус может непосредственно повышать уровень ферритина независимо от воспалительного эффекта. Однако эти данные нуждаются в более детальных и практических доказательствах. Тем не менее гиперферритинемия оказывает отрицательное влияние на течение заболевания. У многих пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем сывороточного ферритина (>300 мкг/л) вероятность летального исхода до выписки увеличивались в 9 раз. А также предыдущее исследования показали, что уровень ферритина в сыворотке крови связан как с активностью заболевания, так и с активацией макрофагов [31]. В другом исследовании также была представлена выборка из 39 пациентов с COVID-19, у которых уровень ферритина в сыворотке крови достоверно коррелировал с тяжестью заболевания. Еще одной важной особенностью сывороточного ферритина, помимо активной секреции во время воспалительной реакции, является гибель клеток печени. После высвобождения ферритин теряет часть внутреннего содержания железа, производя чрезвычайно высокий уровень свободного железа. Внутриклеточное свободное железо генерирует активные формы кислорода в легких, взаимодействуя с молекулами кислорода, которые могут предрасполагать к развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС). Кроме того, внутриклеточное железо и гиперферритинемия повышают риск развития коагулопатии и окислительного стресса, индуцируют эндотелиальное воспаление, которое может

предрасполагать к диссеминированной коагуляции и полиорганной недостаточности [31].

Данные исследования показали, что у пациентов с COVID-19, имеющих одно или несколько сопутствующих заболеваний, уровень ферритина был значительно выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. Это подтверждает неблагоприятный исход у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Wang et al впервые сообщили в своем исследовании, что пациенты с диабетом COVID-19 имеют более высокую смертность, в то время как другие исследования показали, что пациенты с диабетом имели более высокий уровень ферритина, чем те, у кого его не было [32]. Meng et al впервые исследовали уровень ферритина у пациентов с COVID-19, больных раком, которые показали значительно более высокий уровень ферритина по сравнению с теми, у кого его не было [33-37]. По анализу данных летальных исходов и тяжелых случаев, была замечена корреляция между уровнем ферритина и ухудшением состояния у пациентов с COVID-19 [38, 39].

Заключение

Данная обзорная статья выявила связь между уровнем ферритина в сыворотке крови и клиническими характеристиками пациентов с COVID-19, включая тяжесть заболевания, смертность и сопутствующие заболевания. У лиц с сопутствующими заболеваниями инфицированных SARS-CoV-2, а также у лиц с тяжелым течением и в случаях летального исхода замечен высокий уровень ферритина. Однако тест на ферритин часто недоступен в экстренных случаях. Мы рекомендуем провести скрининг ферритинового теста у пациентов с COVID-19 для оценки наличия гиперферритинемии и прогнозирования ухудшения состояния и смертности у госпитализированных с COVID-19 пациентов. Будущие клинические исследования должны быть проведены для дальнейшего уточнения его прогностической и патогенетической роли в COVID-19, а также выявления потенциальной терапевтической ценности в контроле воспаления до повреждения жизненно важных органов.

Литература

1. Yang, C., & Wang, J. (2020). Modeling the transmission of COVID-19 in the US – A case study. *Infectious Disease Modelling*. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.12.006>
2. Wu, Y.-C., Chen, C.-S., & Chan, Y.-J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(3), 217–220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>

3. Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
5. Hojyo, S., Uchida, M., Tanaka, K., Hasebe, R., Tanaka, Y., Murakami, M., & Hirano, T. (2020). How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Regeneration*, 40. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>
6. Burugu, H., Kandi, V., Kutikuppala, L., et al. (2020). Activities of serum ferritin and treatment outcomes among COVID-19 patients treated with vitamin C and dexamethasone: An uncontrolled single-center observational study. *Cureus*, 12(11), e11442. <https://doi.org/10.7759/cureus.11442>
7. World Health Organization. (2020). WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
8. Ueda, T., Kawakami, R., Nogi, K., et al. (2021). Serum iron: A new predictor of adverse outcomes independently from serum hemoglobin levels in patients with acute decompensated heart failure. *Scientific Reports*, 11, 2395. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82063-0>
9. Zhou, B., She, J., & Wang, Y. (2020). Utility of ferritin, procalcitonin, and C-reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18079/v1>
10. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
11. Kazancioglu, S., Bastug, A., Ozbay, B. O., Kemirtlek, N., & Bodur, H. (2020). The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiology & Infection*, 148, e272. <https://doi.org/10.1017/S095026882000271X>
12. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
13. Holler, J. G., Eriksson, R., Jensen, T. Ø., et al. (2021). First wave of COVID-19 hospital admissions in Denmark: A nationwide population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 21, 39. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05717-w>
14. Wang, F., Hou, H., Luo, Y., Tang, G., Wu, S., Huang, M., Liu, W., Zhu, Y., Lin, Q., Mao, L., Fang, M., Zhang, H., & Sun, Z. (2020). The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 5(10), e137799. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
15. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
16. Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
17. Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., et al. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*, 368, m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
18. Wang, Z. H., Shu, C., Ran, X., Xie, C. H., & Zhang, L. (2020). Critically ill patients with coronavirus disease 2019 in a designated ICU: Clinical features and predictors for mortality. *Risk Management and Healthcare Policy*, 13, 833–845. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S263095>
19. Fei, F., Smith, J. A., & Cao, L. (2021). Clinical laboratory characteristics in patients with suspected COVID-19: One single-institution experience. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1665–1671. <https://doi.org/10.1002/jmv.26527>
20. Abobaker, A. (2021). Reply: Iron chelation may harm patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 267–268. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02988-9>
21. Cavezzoli, A., Troiani, E., & Corrao, S. (2020). COVID-19: Hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clinical Practice*, 10(2), 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
22. Habib, H. M., Ibrahim, S., Zaim, A., & Ibrahim, W. H. (2021). The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 136, 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopharm.2021.111228>
23. Cheng, L., Li, H., Li, L., et al. (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34, e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
24. Baraboutis, I. G., Gargalianos, P., Aggelonidou, E., et al. (2020). Initial real-life experience from a designated COVID-19 centre in Athens, Greece: A proposed therapeutic algorithm. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 689–693. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00324-x>
25. Giannarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., Damoraki, G., Gkavogianni, T., Adami, M.-E., et al. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe*, 27(6), 992–1000.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
26. Torti, F. M., & Torti, S. V. (2002). Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*, 99(10), 3505–3516. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.10.3505>
27. Colafrancesco, S., Priori, R., Alessandri, C., et al. (2014). sCD163 in AOSD: A biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunologic Research*, 60, 177–183. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8563-7>

28. Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., & Priori, R. (2020). COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>
29. Pretorius, E., & Kell, D. B. (2014). Diagnostic morphology: Biophysical indicators for iron-driven inflammatory diseases. *Integrative Biology*, 6(5), 486–510. <https://doi.org/10.1039/c4ib00025k>
30. Edeas, M., Saleh, J., & Peyssonnaux, C. (2020). Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 303–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
31. Liu, W., & Li, H. (2020). COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
32. Wang, Z., Du, Z., & Zhu, F. (2020). Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108214. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108214>
33. Guo, W., Li, M., Dong, Y., et al. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
34. Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001343. <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001343>
35. Meng, Y., Lu, W., Guo, E., et al. (2020). Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score-matched analysis. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 75. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00907-0>
36. Rusu, D., Blaj, M., Ristescu, I., Patrascu, E., Gavril, L., Lungu, O., Siriopol, I., Buzincu, I., & Grigoraş, I. (2021). Outcome predictive value of serum ferritin in ICU patients with long ICU stay. *Medicina*, 57(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medicina57010001>
37. Patra, G., Saha, B., & Mukhopadhyay, S. (2021). Increased levels of pentraxins protein and cytokines bear good association in patients with severe dengue infection. *Scientific Reports*, 11, 511. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80144-0>
38. Motawea, A. M., Omar, S., & Yasin, R. (2021). Imaging of COVID-19 simulators. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52, 4. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00379-9>
39. Bhopal, S. S., & Bhopal, R. (2020). Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *The Lancet*, 396(10250), 532–533. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7)

Сведения об авторах:

Абдуллаева Багила Айдаровна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биоразнообразия и биоресурсов, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: bagila_abdulaeva@mail.ru.

Давлетова Аяулым Нурболовна – PhD-докторант, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы, e-mail: ayaulym_dauletova@mail.ru.

Досымбекова Раушан Сарсенбаевна – доктор PhD, ассоц. профессор кафедры биохимии, Казахский национальный медицинский университет имени С. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: dos.raushan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-1926>

Бегимбетова Динара Айтбаевна – доктор PhD, ведущий научный сотрудник частного учреждения «National Laboratory Astana», Назарбаев университет, Астана, Казахстан, e-mail: dinara.begimbetova@nu.edu.kz.

Назерке Амангельди – преподаватель кафедры биологии, Восточно-Казахстанский университет имени Сарсена Аманжолова (город Усть-Каменогорск, Республика Казахстан), электронная почта: nazerke.amangeldi.m@gmail.com.

Information about authors:

Bagila Abdullyaeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer at the Department of Biodiversity and Bioresources, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. Email: bagila_abdulaeva@mail.ru.

Aliya Issabekova – Student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.

Ayaulym Davletova – PhD student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan. Email: ayaulym_dauletova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6899-3658>

Raushan Dossymbekova – PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. Email: dos.raushan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-1926>

Dinara Begimbetova – PhD, Leading Researcher at the private institution “National Laboratory Astana,” Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. Email: dinara.begimbetova@nu.edu.kz, ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0002-0643-6257>

Nazerke Amangeldi – Lecturer of the Biology Department, Sarsen Amanzholov East Kazakhstan University, (Ust-Kamenogorsk city, Republic of Kazakhstan), e-mail: nazerke.amangeldi.m@gmail.com, ORCID – <https://orcid.org/0009-0001-4527-9557>