

# Дефицит железа и постковидный синдром: клинический случай

О. А. Полякова<sup>1</sup>, М. В. Клепикова<sup>1</sup>, Н. М. Долдо<sup>2</sup>, Ю. А. Исаакян<sup>3</sup>, О. Д. Остроумова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Постковидный синдром – это серьезная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая миллионы людей по всему миру. В настоящее время накапливается все больше сведений о том, что у людей могут проявляться симптомы после повреждения органов, развившегося во время острой фазы COVID-19, в то время как другие испытывают новые симптомы после легкой инфекции, без каких-либо признаков приобретенного повреждения органов или тканей. В связи с этим понимание детерминант и регуляторов патологии COVID-19 и постковидного синдрома является важной клинической задачей, решение которой даст возможность лучше справиться с будущими вариантами и волнами пандемии. Предполагается, что между гомеостазом железа, COVID-19 и постковидным синдромом существует тесная взаимосвязь, патогенетические аспекты которой еще предстоит определить. Тем не менее в имеющейся литературе уже есть данные, указывающие на то, что дефицит железа и железодефицитная анемия (без анемии воспаления) у пациентов с постковидным синдромом встречается в 30 и 9% случаев соответственно. Учитывая, важность и актуальность данной проблемы и то, что каждый третий пациент с постковидным синдромом может иметь дефицит железа, в данной статье приводится случай из клинической практики, в котором у пациентки с постковидным синдромом был выявлен дефицит железа и железодефицитная анемия, а лечение данного состояния и заболевания привело к улучшению общего самочувствия и регрессированию симптоматики. Таким образом, последствия от COVID-19 на обмен железа существуют, и они могут поддаваться коррекции. Применение пероральных препаратов железа, в частности, препарата сульфата железа, позволяет добиться оптимального терапевтического и клинического эффектов в данной клинической ситуации наряду с хорошей переносимостью и профилем безопасности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, постковидный синдром, дефицит железа, железодефицитная анемия, сульфат железа.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Iron deficiency and postcovid syndrome: a clinical case

O. A. Polyakova<sup>1</sup>, M. V. Klepikova<sup>1</sup>, N. M. Doldo<sup>2</sup>, Yu. A. Isaakian<sup>3</sup>, O. D. Ostroumova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Private healthcare institution «Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways», Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

## SUMMARY

Postcovid syndrome is a serious public health problem affecting millions of people worldwide. There is a growing body of evidence that people may exhibit symptoms after organ damage developed during the acute phase of COVID-19, while others experience new symptoms after a mild infection, without any evidence of acquired organ or tissue damage. In this regard, understanding the determinants and regulators of COVID-19 and postcovid syndrome pathology is an important clinical challenge that will enable better management of future variants and pandemic waves. There is presumably a close relationship between iron homeostasis, COVID-19, and postcovid syndrome, the pathogenetic aspects of which have yet to be determined. Nevertheless, the available literature already indicates that iron deficiency and iron deficiency anemia (without inflammatory anemia) in patients with postcovid syndrome occur in 30% and 9% of cases, respectively. Given the importance and urgency of this problem and the fact that one in three patients with postcovid syndrome may have iron deficiency, this article presents a case from clinical practice in which a patient with postcovid syndrome was found to have iron deficiency and iron deficiency anemia, and treatment of this condition and disease resulted in improvement in general well-being and regression of symptoms. Thus, the effects of COVID-19 on iron metabolism exist, and they can be corrected. The use of oral iron preparations, in particular iron sulfate, allows optimal therapeutic and clinical effects in this clinical situation along with a good tolerability and safety profile.

**KEY WORDS:** COVID-19, postcovid syndrome, iron deficiency, iron deficiency anemia, iron sulfate.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Введение

На ранних стадиях пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus disease 2019, COVID-19), вспышка которой была официально объявлена в марте 2020 г., было признано, что последствия SARS-CoV-2 (с англ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), вероятно,

варьируются от бессимптомной инфекции до мультисистемного заболевания [1]. В то время как большинство пациентов выздоравливали в течение нескольких недель после острой инфекции, быстро появились доказательства того, что некоторые люди сообщали о персистировании

или появлении широкого спектра симптомов с различной интенсивностью, независимо от начальной тяжести заболевания [2, 3]. Учитывая это, в мае 2020 г. впервые был введен термин «long COVID-19», именуемый как «длительный COVID-19» [4].

Однако пациенты с сохраняющимися симптомами составляли довольно разнородную группу, поэтому первоначально не существовало общепринятого во всем мире определения длительного COVID-19. Позже, в декабре 2020 г., Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (с англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предложил определение, основанное на времени, прошедшем с момента острого заболевания, когда все еще сообщалось о симптомах, необъяснимых альтернативным диагнозом [5, 6]. Затем было проведено различие между «ongoing symptomatic COVID-19» – продолжающимся симптоматическим COVID-19, который применялся к пациентам, сообщившим о симптомах в период от 4 до 12 недель после острого COVID-19, и «post-COVID-19 syndrome» – постковидным синдромом, который применялся к тем, кто все еще испытывает симптомы через 12 недель после начала заболевания [5, 6]. В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила консенсусное определение того, что они назвали «post-COVID-19 condition» – состоянием после COVID-19 [7]. Это состояние было определено как наличие симптомов, длящихся не менее 2 месяцев у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе [7]. При этом, по данным ВОЗ, это состояние обычно проявляется через 3 месяца после начала острого заболевания и не может быть объяснено альтернативным диагнозом [7].

Теперь не вызывает сомнений то, что постковидный синдром – это серьезная проблема общественного здравоохранения, учитывая, что в настоящее время он затрагивает миллионы людей по всему миру [8]. Управление национальной статистики Великобритании подсчитало, что распространенность симптомов, остающихся после 12 недель, варьировалась от 3 до 11,7%, что оказывало существенное негативное влияние на социальную и профессиональную жизнь, а также на повседневную деятельность [5]. Поскольку жалобы, о которых сообщалось, могут совпадать с несколькими другими состояниями, которые конкретно не связаны с COVID-19 (например, обострение ранее существовавших хронических заболеваний), сохраняется значительная неопределенность в отношении причин возникновения длительных симптомов. По сути, у людей могут проявляться симптомы после повреждения органов, развившегося во время острой фазы заболевания, в то время как другие испытывают новые симптомы после легкой инфекции без каких-либо признаков приобретенного повреждения органов или тканей [9–11]. Таким образом, понимание детерминант и регуляторов патологии COVID-19 и постковидного синдрома является важной клинической задачей, решение которой даст возможность лучше справляться с будущими вариантами и волнами пандемии.

Согласно накопленным данным, COVID-19 часто связан с дисгомеостазом железа [12]. Последнее, в свою очередь, ассоциировано с тяжестью острого заболевания и выздоровлением от COVID-19 [13]. Железо необходимо для нормальной клеточной и физиологической функции. Низкий уровень железа может привести к анемии, тогда как высокий уровень вызывает чрезмерный окислительный стресс, который повреждает клетки/органы. Интересно, что как низкий, так и высокий уровень железа в организме увеличивают риск инфекции [14]. В совокупности эти аспекты показывают важность гомеостаза железа в организме. Дисгомеостаз железа наблюдается при нескольких патологиях, включая респираторные заболевания и легочный фиброз, которые связаны с более высоким уровнем железа в легких [12, 15, 16]. Сценарий низкого уровня железа в организме и более высокого уровня железа в тканях был связан с более низкой функцией легких у женщин в возрасте 20–49 лет [17]. Кроме того, картина высокого уровня ферритина в сыворотке крови, но низкого уровня сывороточного железа и трансферрина в течение 3 дней после поступления в отделение интенсивной терапии может наблюдаться более чем у 75 % пациентов в критическом состоянии [14], что указывает на важность железа и связанных с ним белков в данной ситуации, при этом критическое течение заболевания наблюдается в случаях COVID-19. Также исследования показали, что уровень железа в сыворотке был ниже нормального диапазона примерно у 90 % госпитализированных пациентов с COVID-19 [18, 19]. По данным T. Sonnweber et al. [20], при наблюдении за пациентами с COVID-19 (n=109) от легкой до критической степени, большинство из которых получали стационарное лечение, было выявлено, что через 60 дней после начала заболевания у 38 % пациентов по-прежнему присутствовала гиперферритинемия, у 30 % пациентов все еще наблюдался дефицит железа, а у 9 % была анемия, в основном классифицируемая как анемия воспаления. Позже (опубликовано в июне 2022 г.) этой же группой ученых были представлены данные (n=108) более длительного наблюдения (60, 100, 180 и 360 дней после начала заболевания), которые показали, что анемия воспаления была преобладающей чертой в раннем периоде после острого периода наблюдения, тогда как фенотип анемии сместился в сторону железодефицитной анемии (ЖДА) и комбинации ЖДА и дефицита железа до 360 дней наблюдения [13]. При этом распространенность анемии со временем снизилась, но дисгомеостаз железа оставался частым явлением на протяжении всего исследования [13].

Таким образом, предполагается тесная связь между гомеостазом железа, COVID-19 и постковидным синдромом. Учитывая важность и актуальность данной проблемы, приводим случай из клинической практики, в котором у пациентки с постковидным синдромом был выявлен дефицит железа, а лечение данного состояния привело к улучшению общего самочувствия и регрессированию симптоматики.

## Клинический случай

Пациентка Е., 46 лет, домохозяйка, обратилась 16 июня 2022 г. в поликлинику по месту жительства в связи с жалобами на:

- общую слабость, неспособность полноценно отдохнуть;
- повышенную утомляемость, усталость и головокружение, возникающие преимущественно перед началом менструаций;
- плохую переносимость физических нагрузок.

**Анамнез болезни.** Из анамнеза стало известно, что в октябре 2021 г. пациентка находилась на стационарном лечении в связи с подтвержденным случаем инфекции COVID-19 среднетяжелого течения с двухсторонним поражением легких до 20% по данным компьютерной томографии. После проведенного лечения больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями дальнейшего амбулаторного наблюдения у участкового врача-терапевта. Спустя 3 месяца после выписки из стационара пациентка стала отмечать появление таких симптомов, как усталость и быстрая утомляемость, к специалистам не обращалась. Через 4 месяца после первой госпитализации, в феврале 2022 г., у больной вновь была верифицирована инфекция COVID-19. В связи с легким течением заболевания пациентка не была госпитализирована – наблюдалось амбулаторно. На протяжении последующих 4 месяцев больная стала отмечать прогрессирование общей усталости и слабости, появление выше указанных жалоб, в связи с чем и обратилась в поликлинику.

**Анамнез жизни.** В детском возрасте перенесла корь, ветряную оспу, во взрослом возрасте – хронический гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, последнее обострение 8 лет назад, проводилась эрадикационная терапия с положительным терапевтическим эффектом; пациентка наблюдается у гастроэнтеролога, соблюдает диету (при этом, со слов, в рационе питания часто отсутствуют мясные продукты); при проведении плановой эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) 3 года назад патологии выявлено не было. За последние годы потери веса не отмечает. Эпизоды, связанные с ознобами, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, появлением гематом нетравматического генеза отрицает. Случаи гематохезии, мелены, гематурии, желтухи и печеночной недостаточности в анамнезе не фиксируются. Наличие эпизодов обесцвеченного стула, мочи темного цвета отрицает. Гинекологический анамнез: 2 беременности, аборт не было, 2 неосложненных срочных родов; менструации регулярные по 5–7 дней, болезненные в первые 2 дня, обильные, цикл 26–28 дней; аномальных кровотечений не отмечалось; в июне 2021 г. выполнена маммография – со слов, без патологии. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека, туберкулез отрицает. Травм и операций, со слов пациентки, не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает. Наследственность не отягощена.

**Объективный статус в момент обращения:** состояние удовлетворительное. Рост 158 см, вес 72 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 29 кг/м<sup>2</sup>; окружность талии (ОТ) – 85 см. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, цианоза нет, видимые слизистые чистые, обычной окраски; периферические лимфоузлы не пальпируются; отеков нет. Органы дыхания: грудная клетка правильной формы, частота дыхательных движений 16 в мин., дыхание равномерное; над легкими легочный перкуторный звук; при аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов, крепитации, шумов нет. Сатурация кислорода – 97%. Органы кровообращения: сердечного горба нет, верхушечный толчок не пальпируется, пульс 105 ударов в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление (АД) на правом плече 107/67 мм рт. ст., АД на левом плече 105/70 мм рт. ст. При аускультации: тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульсация артерий стоп сохранена, шумов в проекции сонных артерий нет. Ортостатических изменений гемодинамических параметров не выявлено. Органы пищеварения: глотание не затруднено; не ярко выраженная гиперемия в дистальной области зева; язык нормальной окраски, влажный, в области корня обложен желтоватым налетом; при аускультации живота выслушивается перистальтика; при пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги, при перкуссии вертикальный размер печени по срединно-ключичной линии 10 см, свободной жидкости в брюшной полости нет; селезенка не пальпируется. Мочеполовая система: поясничная область не изменена, почки не пальпируются, поясничная область при поколачивании безболезненная с обеих сторон. Нейроэндокринная система: сознание ясное, память сохранена, менингеальные знаки не выявляются, черепно-мозговая иннервация в норме, объем и сила в конечностях в полном объеме сохранены; в позе Ромберга устойчива; состояние чувствительной сферы – повышенный психоэмоциональный фон; щитовидная железа мягко-эластичной консистенции, не увеличена, подвижна при глотании, при пальпации безболезненна.

В связи с выявленными признаками сидеропенического и анемического синдрома и факторами риска развития дефицита железа (жалобы на головокружение, плохую переносимость физических нагрузок, усталость и повышенную утомляемость, возникающую преимущественно перед началом менструаций, ограничение мясных продуктов в рационе, особенность гинекологического анамнеза, включающая болезненные и обильные менструации, и выявленная на осмотре бледность кожных покровов, гипотония и тахикардия) был выставлен следующий *предварительный диагноз*:

- Основной: U 09.9 – состояние после COVID-19. Постковидный синдром.
- Осложнения: дефицит железа? железодефицитная анемия?
- Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori* (эрадикационная терапия и последнее обострение в 2014 г.). Избыточная масса тела, абдоминальное ожирение.

План лабораторного и инструментального обследования был составлен в соответствии с Российскими временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 16; 18.08.2022) [21] и клиническими рекомендациями «Железодефицитная анемия» (2021) [22] и включал следующее: клинический анализ крови с лейкоформулой и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови, включая показатели обмена железа (ферритин, трансферрин, железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС), сывороточное железо и коэффициент насыщения трансферрина железом) и уровень С-реактивного белка; общий анализ мочи; рентгенография органов грудной полости; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы; электрокардиография (ЭКГ).

#### **Данные лабораторных и инструментальных методов исследования**

**Клинический анализ крови:** гемоглобин – 101 г/л, эритроциты –  $4,55 \cdot 10^{12}/л$ , ретикулоциты – 0,8%, гематокрит – 33,3%, цветовой показатель – 0,67, средний объем эритроцита – 73 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 22 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 303 г/л, ширина распределения эритроцитов – 27,3%, тромбоциты –  $362 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты –  $6,37 \cdot 10^9/л$ , нейтрофилы – 45%, базофилы – 0,8%, эозинофилы – 3,2%, лимфоциты – 35,2%, моноциты – 8,4%, СОЭ (по Вестергрену) – 19 мм/час.

**Заключение:** отмечаются признаки анемии в виде снижения уровня гемоглобина, гематокрита, анизцитоза и увеличения СОЭ; снижение цветового показателя, средней концентрации и среднего содержания гемоглобина в эритроците (гипохромия), а также микроцитоз свидетельствуют о наличии дефицита железа и ЖДА.

**Биохимический анализ крови:** общий белок – 78 г/л, общий билирубин – 13,2 мкмоль/л, аланин-аминотрансфераза – 27 ед/л, аспартат-трансаминаза – 20,5 ед/л, креатинин – 81,4 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ:  $75 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ ), мочевины – 4 ммоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, общий холестерин – 4,03 ммоль/л, триглицериды – 0,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,5 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,2 ммоль/л, натрий – 138,7 ммоль/л, калий – 4,49 ммоль/л, хлор – 104,5 ммоль/л, гаптоглобин – 110 мг/дл, фолиевая кислота – 22 нг/мл, цианокобаламин – 197 пмоль/л, С-реактивный белок – 2,1 г/л.

**Заключение:** дефицит фолиевой кислоты и цианокобаламина, повышение уровня С-реактивного белка отсутствует, в других биохимических параметрах без значимых отклонений.

**Биохимический анализ крови (показатели обмена железа):** сывороточное железо – 8,9 мкмоль/л, ферритин – 5,7 мкг/л, ОЖСС – 87 мкмоль/л, трансферрин – 3,1 г/л, коэффициент насыщения трансферрина железом – 17%.

**Заключение:** снижение уровня сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, исто-

щение тканевых запасов железа (ферритин) на фоне повышения ОЖСС и уровня трансферрина свидетельствуют о наличии у пациентки абсолютного дефицита железа.

**Общий анализ мочи:** без отклонений от нормальных значений.

**ЭКГ (12 отведений):** синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 103 удара в минуту; нормальное положение электрической оси сердца.

**Рентгенография органов грудной полости:** легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок не деформирован; корни не расширены; диафрагма четкая, обычно расположена, латеральные синусы свободные; тень средостения не смещена, не расширена; тень сердца не увеличена.

**УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы:** патологии не выявлено.

В связи с поиском возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии, вероятных причин мальабсорбции пациентке также была назначена консультация гастроэнтеролога, по рекомендациям которого проведены ЭГДС и колоноскопия.

**ЭГДС с мультифокальной биопсией желудка с оценкой по классификации OLGA и определением *H. pylori*:** хронический неатрофический гастрит, *H. pylori* отрицательный.

**Колоноскопия:** патологии не выявлено.

Таким образом, на основании клинико-гематологической картины заболевания и наличия лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа у пациентки была верифицирована ЖДА средней степени тяжести. В основе генеза ЖДА можно выделить несколько факторов, а именно алиментарный дефицит железа, потери железа вследствие кровопотери (при обильных менструациях) и, вероятно, дисгомеостаз железа, ассоциированный с постковидным синдромом.

**Диагноз.** Основной: D 50.8 – железодефицитная анемия средней степени тяжести смешанного генеза.

**Фоновый:** U 09.9 – состояние после COVID-19. Постковидный синдром.

**Сопутствующие заболевания:** хронический неатрофический гастрит, не ассоциированный с *H. pylori*. Избыточная масса тела, абдоминальное ожирение.

**Лечение.** Основной целью лечения дефицита железа и ЖДА является восполнение запасов железа (целевой уровень ферритина сыворотки  $> 30 \text{ мкг/л}$ ) и нормализация концентрации гемоглобина (целевой уровень у женщин 120–140 г/л) при наличии анемии [22]. Согласно Российским клиническим рекомендациями «Железодефицитная анемия» (2021) [22] с целью возмещения дефицита железа в организме, лечения и профилактики ЖДА в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения. При этом лечебную тактику принято разделять на несколько этапов:

1-й этап – купирование анемии: максимальные дозы препаратов железа (согласно ВОЗ оптимальная доза составляет 120 мг в сутки) до нормализации уровня гемоглобина, сывороточного железа и появления нормоцитоза; длительность лечения до 3 недель;

2-й этап – купирование тканевого дефицита железа: применение половинных доз препаратов железа от 2–3 до 6–12 месяцев под контролем уровня ферритина сыворотки крови;

3-й этап – профилактика рецидивов: поддерживающая (прерывистая) терапия по 6–7 дней в месяц препаратами железа в максимальной дозе.

Наиболее часто используемой пероральной формой препарата железа является препарат двухвалентного железа, в частности сульфат железа, поскольку двухвалентное железо лучше усваивается, чем трехвалентное, и обладает высоким уровнем эффективности. Кроме того, наличие таблетированных форм препарата сульфата железа с замедленным высвобождением позволяет повысить переносимость и комплаенс пациентов к терапии. Также дополнительные компоненты, такие как витамин С/аскорбиновая кислота, которые могут содержаться в препаратах железа, способны влиять на его биодоступность, увеличивая ее.

В связи с этим пациентке была назначена ферротерапия препаратом «Сорбифер Дурулес» (EGIS Pharmaceuticals, Венгрия), содержащим в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, 100 мг сульфата железа и 60 мг аскорбиновой кислоты. Схема лечения была следующей:

- 1–5-й день по 1 таблетке 1 раз в сутки (100 мг сульфата железа в день);
- 6-й день – 2 месяца по 1 таблетке 2 раза в сутки до нормализации уровня гемоглобина  $>120$  г/л (200 мг сульфата железа в день);
- 3–6 месяцев по 1 таблетке 1 раз в сутки до нормализации уровня ферритина  $> 30$  мкг/л (100 мг сульфата железа в день).

При этом следует отметить, что за счет наличия уникального полимерного матрикса «Дурулес» обеспечивается длительное и постепенное высвобождение активного вещества, позволяющее нивелировать пиковые концентрации железа в просвете кишечника. Последнее способствует профилактике развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

**Результаты лечения.** Пациентка Е. повторно посетила клинику через 3 недели от начала терапии. Состояние здоровья значительно улучшилось: регрессировали жалобы на усталость перед менструацией и головокружение. Побочных эффектов от проводимой терапии не зафиксировано.

**Объективный статус при осмотре:** пульс симметричный, ритмичный, ЧСС 76 ударов в минуту, не напряжен, удовлетворительного наполнения. АД на правом плече 120/75 мм рт. ст., АД на левом плече 120/70 мм рт. ст. (переносит хорошо). Пастозности и периферических отеков нет. По остальным системам и органам без особенностей.

**Лабораторные данные:** клинический анализ крови – гемоглобин 125 г/л на фоне терапии препаратом железа, ретикулоциты 5 %; в биохимическом анализе крови наблюдается повышение уровня сывороточного железа до 20 мкмоль/л и ферритина до 21 мкг/л (10–120 мкг/л).

Таким образом, на фоне терапии препаратом железа самочувствие пациентки улучшилось, отмечается позитивная динамика лабораторных и инструментальных показателей (нормализация уровня гемоглобина, увеличение уровня ферритина, нормализация гемодинамических показателей).

**Выводы.** Данный случай ЖДА демонстрирует влияние COVID-19 на уровень железа и развитие ЖДА. Появление у пациентки жалоб на снижение толерантности к физической активности через 3 месяца после COVID-19 свидетельствует о вероятном развитии анемии как элемента постковидного синдрома. В связи с этим для профилактики тяжелого течения, рецидивов COVID-19 и развития постковидного синдрома необходимо своевременно выявлять и лечить пациентов с дефицитом железа.

### Гомеостаз железа и COVID-19

Гомеостаз железа регулируется различными факторами, включая эритропоэз, гипоксию и воспаление [13]. При COVID-19 часто обнаруживается нарушение регуляции гомеостаза железа, что связано с индукцией провоспалительных сигнальных путей, таких как интерлейкин-6 – преобразователь сигнала и активатор каскада транскрипции 3 (с англ. signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) [23–26]. Экспрессия интерлейкина-6 обычно высока во время острого COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания, и индуцирует выработку гепсидина.

Гепсидин служит основным регулятором гомеостаза железа, поскольку он блокирует экскрецию клеточного железа посредством деградации единственного клеточного экспортера двухвалентного железа ферропортина-1 [27]. Последнее приводит к снижению усвоения пищевого железа в двенадцатиперстной кишке, секвестрации железа в моноцитарно-макрофагальной системе и увеличению продукции основного клеточного белка-депо железа – ферритина [27]. Хотя эта адаптация является неотъемлемой частью «пищевого» иммунитета и может препятствовать вирулентности SARS-CoV-2, она также имеет некоторые недостатки, поскольку персистирующая депривация усвоения железа приводит к нарушению кроветворения [28]. Соответственно, как анемия воспаления, так и ЖДА часто обнаруживаются при тяжелом течении COVID-19 и могут способствовать заболеваемости и смертности от острого заболевания [20, 23, 29, 30]. Кроме того, локальное накопление железа, например, в воспаленной легочной или сердечной ткани, может способствовать повреждению органов, связанному с COVID-19. Перегрузка локальных железосвязывающих белковых возможностей способствует появлению свободного двухвалентного железа, которое катализирует образование токсичных радикалов посредством реакции Фентона, тем самым способствуя повреждению тканей [31]. Гистологические оценки показали накопление железа при вызванном COVID-19 фиброзе легких и повреждении миокарда левого желудочка пациентов, умерших от COVID-19 [32, 33].

Высокая распространенность дисгомеостаза железа при COVID-19 была обнаружена на раннем этапе, поскольку гипоферремия и гиперферритинемия

часто обнаруживаются у пациентов с COVID-19 [34, 35]. В частности, тяжелое течение COVID-19 обычно связано с гиперферритинемией, а дисгомеостаз железа является фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19 [13, 36]. Вместе с тем в настоящее время точные патогенетические механизмы развития COVID-19-ассоциированных изменений гомеостаза железа не определены. Также неизвестно, являются ли связанные с COVID-19 изменения в гомеостазе железа только отражением процесса адаптации к острой инфекции или SARS-CoV-2 сам по себе взаимодействует с гомеостазом железа, и, таким образом, дисгомеостаз железа является патогномичным признаком COVID-19. Последняя теория подтверждается наблюдением, что гиперферритинемия может быть непропорционально высокой во время COVID-19 и не может быть объяснена исключительно индукцией воспаления. В этом контексте недавно было показано, что фрагмент шиповидного белка SARS-CoV-2, который называется «ковидин», может имитировать биологическую функцию гепсидина и изменять гомеостаз железа независимо от триггеров воспаления [32]. Кроме того, SARS-CoV-2 инфицирует клетки-предшественники эритроцитов, поэтому высокая распространенность анемии во время острого течения COVID-19 может быть связана не только с системной воспалительной реакцией, но и с изменением обмена железа, связанным с SARS-CoV-2 и синтезом гемоглобина в костном мозге [29, 37, 38]. С другой стороны, тяжелая форма COVID-19 связана с массивным образованием гамма-интерферона, что индуцирует образование ферритина, что также наблюдается при в чем-то похожем, но патофизиологически отличающемся синдроме гемофагоцитоза [39, 40]. Кроме того, противовоспалительное лечение значительно улучшает дисгомеостаз железа при COVID-19, подтверждая теорию преимущественно вызванного воспалением изменения гомеостаза железа при COVID-19 [29]. Наконец, роль гиперферритинемии при COVID-19 по-прежнему связана со многими неясностями. Ферритин является наиболее важным белком-депо клеточного железа и индуцируется как загрузкой клеточного железа, так и воспалительными цитокинами [41]. В то время как роль внутриклеточного ферритина в хранении железа и клеточной секвестрации железа хорошо изучена, физиологическая роль сывороточного ферритина и особенно гиперферритинемии во время инфекции остается неясной. Некоторые утверждают, что гиперферритинемия может быть просто «невинным наблюдателем», эта теория подвергается сомнению в связи с наблюдением различных иммунологических функций субъединицы Н-ферритина, включая иммуномодулирующие и тканепротективные функции [25, 34, 42, 43]. Например, ферритин сам по себе может проявлять провоспалительную активность и способствовать гипервоспалению во время COVID-19 [13].

Принимая во внимание эти неясности в отношении дисгомеостаза железа, связанного с COVID-19, в ряде исследований изучалась роль гомеостаза железа и кроветворения во время острого COVID-19, раннего постострого

периода наблюдения после COVID-19 [13, 20, 23, 29] и постковидного синдрома. В результате сообщалось о значительном прогностическом влиянии дефицита железа и анемии при остром COVID-19 и постковидном синдроме и связи персистирующего воспаления, дисгомеостаза железа и нарушения восстановления легких в раннем постостром периоде наблюдения после COVID-19.

## Заключение

Проблема дефицита железа, его диагностики и лечения у пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом является чрезвычайно сложной и неопределенной. Многие патогенетические аспекты взаимосвязи гомеостаза железа и COVID-19 еще предстоит определить. Тем не менее по имеющимся данным уже можно сделать вывод, что последствия от COVID-19 на обмен железа существуют и они могут поддаваться коррекции. Так, своевременное выявление факторов риска развития дефицита железа и анализ клинической картины у пациентов, перенесших COVID-19, позволяют в кратчайшие сроки назначить необходимое лабораторное и инструментальное обследование, позволяющее выявить признаки анемического синдрома и провести дифференциальную диагностику между ЖДА и анемией хронических заболеваний. Тактика ведения пациентов с дефицитом железа/ЖДА и постковидным синдромом соответствует таковой, как и при его отсутствии. При этом важно, что применение пероральных препаратов железа, в частности, как было показано в клиническом случае – препарата сульфата железа «Сорбифер Дурулес» (EGIS Pharmaceuticals, Венгрия), позволяет добиться оптимальных терапевтического и клинического эффектов наряду с хорошей переносимостью и профилем безопасности.

## Список литературы / References

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П. А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;7-8:3-96. *Rekomendacii po vedeniyu bol'nyh s koronavirusnoj infekciej COVID-19 v ostroj faze i pri postkovidnom sindrome v ambulatornyh usloviyah / pod red. prof. P. A. Vorob'eva. Problemy standartizacii v zdravooxranenii. 2021;7-8:3-96 (in Russ.).* <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
2. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci. 2021;58(5):297-310.* <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
3. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med. 2021;27(4):626-631.* <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
4. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev. Med. Virol. 2022;32(4): e2315.* <https://doi.org/10.1002/rmv.2315>
5. Ayoubkhani D, Pawelek P, Gaughan C. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. Office for National Statistics. 2021 Sep 16. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>
6. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Guidance. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/NG188](http://www.nice.org.uk/guidance/NG188)
7. WHO (World Health Organization). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (WHO); 2021. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
8. Castanares-Zapatero D, Chalou P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med. 2022;54(1):1473-1487.* <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
9. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med. 2020;26(8):1200-1204.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

10. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(12): ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
12. Suriawinata E, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin. Exp. Med.* 2022;1–23. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00851-y>
13. Sonnweber T, Grubwieser P, Sahanic S, et al. The Impact of Iron Dyshomeostasis and Anaemia on Long-Term Pulmonary Recovery and Persisting Symptom Burden after COVID-19: A Prospective Observational Cohort Study. *Metabolites.* 2022;12(6):546. <https://doi.org/10.3390/metabo12060546>
14. Litton E, Lim J. Iron Metabolism: An Emerging Therapeutic Target in Critical Illness. *Crit Care.* 2019;23(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2373-1>
15. Ali MK, Kim RY, Brown AC, et al. Critical role for iron accumulation in the pathogenesis of fibrotic lung disease. *J. Pathol.* 2020;251(1):49–62. <https://doi.org/10.1002/path.5401>
16. Carota G, Ronisvalle S, Panarello F, Tibullo D, Nicolosi A, Li Volti G. Role of Iron Chelation and Protease Inhibition of Natural Products on COVID-19 Infection. *J. Clin. Med.* 2021;10(11):2306. <https://doi.org/10.3390/jcm10112306>
17. Brigham EP, McCormack MC, Takemoto CM, Matsui EC. Iron status is associated with asthma and lung function in US women. *PLoS One.* 2015;10(2): e0117545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117545>
18. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(7): ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>
19. Nai A, Lorè NI, Pagani A, et al. Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *Am. J. Hematol.* 2021;96(1): E32–E35. <https://doi.org/10.1002/ajh.26027>
20. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2>
21. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ. Версия 16 (18.08.2022).  
Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ. Версия 16 (18.08.2022) [in Russ.]. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf)
22. Железодофицитная анемия. Клинические рекомендации, утвержденные Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2021.  
Zhelezodefitsitnaya anemiya. Klinicheskie rekomendacii, utverzhdennye Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF, 2021 [in Russ.]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1)
23. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J. Clin. Med.* 2020;9(8):2429. <https://doi.org/10.3390/jcm9082429>
24. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood.* 2006;108(9):3204–3209. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027631>
25. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol.* 2021;58(3):182–187. <https://doi.org/10.1053/j.semin-hematol.2021.07.001>
26. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol. Med.* 2020;12(7): e12421. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>
27. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J. Mol. Sci.* 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>
28. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(11):40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
29. Lanser L, Burkert FR, Bellmann-Weiler R, et al. Dynamics in Anemia Development and Dysregulation of Iron Homeostasis in Hospitalized Patients with COVID-19. *Metabolites.* 2021;11(10):653. <https://doi.org/10.3390/metabo11100653>
30. Kilerick M, Ucal Y, Serdar M, Ozpinar A, Schweigert FJ. Zinc protoporphyrin levels in COVID-19 are indicative of iron deficiency and potential predictor of disease severity. *PLoS One.* 2022;17(2): e0262487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262487>
31. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;65:1174–1194. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001>
32. Gupta Y, Maciorowski D, Medemach B, et al. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: Natura nihil frustra facit. *J. Cell. Biochem.* 2022;123(3):601–619. <https://doi.org/10.1002/jcb.30207>
33. Baier MJ, Wagner S, Hupf J, et al. Cardiac iron overload promotes cardiac injury in patients with severe COVID-19. *Infection.* 2022;50(2):547–552. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01722-6>
34. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020;130(5):2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
35. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, Merle U. Hypoferremia is Associated With Increased Hospitalization and Oxygen Demand in COVID-19 Patients. *Hemisphere.* 2020;4(6): e492. <https://doi.org/10.1097/HIS.9.0000000000000492>
36. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J. Autoimmun.* 2022;126:102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>
37. Kronstein-Wiedemann R, Stadtmüller M, Traikov S, et al. SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. *Stem. Cell. Rev. Rep.* 2022;18(5):1809–1821. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10322-8>
38. Mancilha EMB, Oliveira JSR. SARS-CoV-2 association with hemoglobin and iron metabolism. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2021;67(9):1349–1352. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210555>
39. Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp. Mol. Med.* 2021;53(5):750–760. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00592-0>
40. Pachlöpner Schmid J, Ho CH, Chrétien F, et al. Neutralization of IFN $\gamma$  depletes haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. *EMBO Mol. Med.* 2009;1(2):112–124. <https://doi.org/10.1002/emmm.200900009>
41. Kell DB, Preorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–773. <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>
42. Banchini F, Cattaneo GM, Capelli P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. *World J. Emerg. Surg.* 2021;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00354-3>
43. Haschka D, Tymoszek P, Petzer V, et al. Ferritin H deficiency deteriorates cellular iron handling and worsens Salmonella typhimurium infection by triggering hyperinflammation. *JCI Insight.* 2021;6(13): e141760. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141760>

Статья поступила / Received 24.10.22  
Получена после рецензирования / Revised 28.10.22  
Принята в печать / Accepted 31.10.22

## Сведения об авторах

**Полякова Ольга Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси<sup>1</sup>.  
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

**Клепикова Мария Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси<sup>1</sup>.  
E-mail: pelageam@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

**Долдо Николай Михайлович**, врач-кардиолог, заведующий терапевтическим отделением<sup>2</sup>. E-mail: Kolj.spb@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2546-1340

**Исаакян Юрий Арсенович**, студент 5-го курса, персонализированная медицина<sup>3</sup>. E-mail: yuri.isaakyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-7614-2836

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси<sup>1</sup>.  
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup> Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, Москва  
<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

**Автор для переписки:** Полякова Ольга Александровна.  
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

**Для цитирования:** Полякова О. А., Клепикова М. В., Долдо Н. М., Исаакян Ю. А., Остроумова О. Д. Дефицит железа и постковидный синдром: клинический случай. *Медицинский алфавит.* 2022; (25): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-34-40>.

## About authors

**Polyakova Olga A.**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Therapy and Polymorbidity Pathology named after academician M. S. Vovsi<sup>1</sup>.  
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

**Klepikova Mariya V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbidity Pathology named after academician M. S. Vovsi<sup>1</sup>.  
E-mail: pelageam@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

**Doldo Nikolay M.**, cardiologist, head of the therapeutic department<sup>2</sup>.  
E-mail: Kolj.spb@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2546-1340

**Isaakyan Yuri A.**, 5th year student, Personalized medicine<sup>3</sup>.  
E-mail: yuri.isaakyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-7614-2836

**Ostroumova Olga D.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbidity Pathology named after academician M. S. Vovsi<sup>1</sup>.  
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow  
<sup>2</sup> Private healthcare institution «Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways», Russian Federation, Moscow  
<sup>3</sup> The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Corresponding author.** Polyakova Olga A. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

**For citation:** Polyakova O. A., Klepikova M. V., Doldo N. M., Isaakyan Yu. A., Ostroumova O. D. Iron deficiency and post-covid syndrome: a clinical case. *Medical alphabet.* 2022; (25): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-34-40>.

