



Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19

Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, Е. Г. ГАВРИЛОВА, Е. В. ПАРШИН, А. М. ГИНЗБУРГ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Ферритин – один из привлекающих к себе внимание биомаркеров, концентрация которого в крови, особенно при тяжелом течении COVID-19, значительно повышается. Информация о влиянии гиперферритинемии на исход заболевания весьма противоречива, как противоречивы и представления о причинах ее возникновения.

Цель: изучить влияние гиперферритинемии на исход заболевания и проанализировать возможные причины ее возникновения при тяжелом течении COVID-19.

Материал и методы: ретроспективно проанализированы сведения о 479 пациентах с тяжелым течением коронавирусной инфекции, лечившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Доля лиц с благоприятным исходом (1-я группа) составила среди них 51,0% ($n = 241$), а с неблагоприятным (2-я группа) – 49,0% ($n = 235$).

Оцениваемые показатели: уровень ферритина, С-реактивного белка, фибриногена, IL-6, IL-10, IL-18, прокальцитонина, комплемента C5a, общего, прямого и непрямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы в крови. Контролировали также динамику числа эритроцитов и уровня гемоглобина в крови. Для составления представления о состоянии обмена железа в ряде случаев у пациентов с высокими значениями ферритина (более 1 500 мкг/л) оценивали уровни свободного железа, трансферрина и миоглобина в крови.

Результаты. При неблагоприятном исходе уровень ферритина повышается весьма значительно, достигая максимума к 6-му дню пребывания пациентов в ОРИТ. Различие в уровне ферритина между группами выживших и умерших в этот период отчетливое и значимое ($p = 0,0013$). Связь значений ферритина с исходом обнаруживается уже в 1-е сут, но к 4-м сут она становится весьма значимой (точка отсечения – 1 080 мкг/л). Данные, которые указывали бы на связь гиперферритинемии с нарушением обмена железа, развитием печеночной дисфункции, клеточной деструкции, не получены. В отличие от выживших, у умерших на 6-е сут повышался IL-6 при сохраняющемся уровне C5a.

Выводы. Быстрое повышение уровня ферритина в крови до 1 000 мкг/л и выше – плохой прогностический признак, свидетельствующий о большой вероятности летального исхода. В генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевое значение следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса. Стойкое повышение уровня ферритина в крови в течение 4–6 сут пребывания в ОРИТ следует рассматривать как повод для усиления антицитокиновой терапии.

Ключевые слова: COVID-19, ферритин, гиперферритинемия, цитокиновый шторм

Для цитирования: Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28

The Role of Ferritin in Assessing COVID-19 Severity

YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, E. G. GAVRILOVA, E. V. PARSHIN, A. M. GINZBURG

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Ferritin is one of the biomarkers requiring special attention; its blood level increases significantly especially in the severe course of COVID-19. Information on the effect of hyperferritinemia on the disease outcome is very contradictory as are the ideas about the causes of its development.

The objective: to study the effect of hyperferritinemia on the disease outcome and analyse the possible causes of its development in severe COVID-19.

Subjects and Methods. Data on 479 patients with severe course of coronavirus infection treated in intensive care units (ICU) were retrospectively analyzed. Of them, the proportion of patients with a favorable outcome (Group 1) was 51.0% ($n = 241$), and with an unfavorable outcome (Group 2) – 49.0% ($n = 235$).

The following parameters were assessed: the levels of ferritin, C-reactive protein, fibrinogen, IL-6, IL-10, IL-18, procalcitonin, complement C5a, total, direct and indirect bilirubin, ALT, AST, and the blood level of lactate dehydrogenase (LDH). The changes of erythrocyte count and hemoglobin blood level were also monitored. In order to form a clear view of iron metabolism, free iron, transferrin, and myoglobin levels were assessed in several patients with high ferritin values (more than 1,500 µg/L).

Results. In the unfavorable outcome, ferritin levels increase very significantly, reaching maximum by day 6 of patients' stay in ICU. The difference in the level of ferritin between the groups of survivors and deceased during this period is clear and significant ($p = 0.0013$). The association of ferritin values with the outcome is detected as early as day 1, but by day 4 it becomes highly significant (the cut-off point is 1,080 µg/L). No data have been obtained that would indicate the association of hyperferritinemia with impaired iron metabolism, the development of hepatic dysfunction, or cellular destruction. In contrast to survivors, those who died on day 6 had elevated IL-6 while C5a level remained unchanged.

Conclusions. The rapid increase in ferritin blood levels to 1,000 µg/L or higher is an unfavorable prognostic sign indicating a high probability of a lethal outcome. When assessing genesis of hyperferritinemia in COVID-19, the crucial significance should be attributed to the cytokine storm rather than disorders of iron metabolism or hemotoxic effects of the virus. The persistent increase of ferritin level in blood during 4-6 days of stay in ICU should be considered as a reason to intensify anticytokine therapy.

Key words: COVID-19, ferritin, hyperferritinemia, cytokine storm

For citations: Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilo E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 20-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28

Для корреспонденции:
Гаврилова Елена Геннадьевна
E-mail: egavrilo70@mail.ru

Correspondence:
Elena G. Gavrilo
Email: egavrilo70@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 по-прежнему является предметом пристального внимания. Одно из активно разрабатываемых направлений связано с изучением роли различных биологически активных веществ в оценке тяжести и вероятности неблагоприятного течения заболевания [1, 13]. Подобная информация важна не только для определения показаний к госпитализации пациентов в учреждение или в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), но и для выработки лечебной тактики и оценки ее эффективности.

Одним из привлекающих к себе внимание биомаркеров является ферритин, концентрация которого в крови, особенно при тяжелом течении COVID-19, значительно повышается. Хорошо известно, что в организме человека ферритину присущи специфические физиологические функции: с одной стороны, он обеспечивает аккумуляцию (депонирование) железа, а с другой – его рассматривают в качестве острофазового белка наряду с С-реактивным белком (СРБ). Ферритин вырабатывается в клетках различных органов, поэтому деструкция тканей при воспалении может явиться одной из причин роста уровня сывороточного ферритина.

Если в отношении значимости ферритина как маркера острофазовой реакции и деструкции при воспалении известно довольно много, то сведений о том, отводится ли ему какая-то роль как медиатору при патологии, в том числе при коронавирусной инфекции, в литературе недостаточно.

В 2020 г. в «Вестнике анестезиологии и реаниматологии» опубликована обзорная статья Ю. П. Орлова и др. [5], в которой рассматривалось негативное влияние перегрузки железом на исходы при COVID-19, исходя из роли этого элемента в репликации и вирулентности РНК-содержащих вирусов. В литературе продолжает обсуждаться патогенетическая модель системного действия SARS-CoV-2, которая опирается на гипотезу о гемотоксическом влиянии вируса, ведущем к гемолизу эритроцитов и выходу свободного железа в сосудистое русло [3, 9]. Имеется ряд публикаций, позволяющих считать ферритин гуморальным фактором процессов восстановления, блокатором перекисного окисления липидов, элементом повышения устойчивости организма к инфекционным агентам. Допускается наличие сложных механизмов обратной связи между ферритином и цитокинами в контроле провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, поскольку цитокины могут индуцировать экспрессию ферритина, но и со своей стороны ферритин также может индуцировать экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов. При этом ферритину отводят иммуносупрессивную роль. Всесторонняя оценка накопленных еще в доковидную эпоху данных о ферритине обобщена в обзоре И. А. Кузнецова и др. [2].

Публикации, отражающие изменения уровня ферритина у больных COVID-19, содержат противоречивую информацию о влиянии гиперферритинемии на исход заболевания [7, 10, 17]. Также

нет ответа на вопрос, является ли ферритин при COVID-19 продуктом развивающейся воспалительной реакции или патогенетическим медиатором [12, 14].

Цель исследования: изучить влияние гиперферритинемии на исход заболевания и проанализировать возможные причины ее возникновения при тяжелом течении COVID-19.

Материалы и методы

Основная часть работы выполнена ретроспективно с использованием электронной базы данных Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, сформированной по итогам работы Центра по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией в периоды с 28 апреля по 3 августа 2020 г. и с 1 ноября 2020 г. по 15 марта 2021 г. Проанализированы сведения о 479 пациентах с тяжелым течением коронавирусной инфекции, лечившихся в ОРИТ. Доля лиц с благоприятным исходом (1-я группа) составила среди них 51,0% ($n = 241$), а с неблагоприятным (2-я группа) – 49,0% ($n = 235$).

Оцениваемые показатели: уровень ферритина и других показателей, отражающих выраженность воспаления (СРБ, фибриноген, IL-6, IL-10, IL-18, прокальцитонин, комплемент С5а) в крови. Для характеристики печеночной дисфункции использовали данные об изменениях уровней общего, прямого и непрямого билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ). По уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) косвенно судили о степени клеточного повреждения. Контролировали также динамику числа эритроцитов и уровня гемоглобина в крови.

Обсчету и анализу подвергались все данные, зафиксированные в электронной базе данных, начиная с 1-го и до 12-го дня госпитализации, однако для облегчения восприятия таблиц этапы отражения в них данных ограничили 1, 3, 6 и 8-ми сут (для интерлейкинов – 1-ми и 5–7-ми сут пребывания в ОРИТ). Общий период наблюдения был установлен с учетом средней продолжительности нахождения больных в ОРИТ (8,0–9,0 сут), куда подавляющее большинство пациентов поступало сразу после доставки в стационар и только небольшая часть – через 1–2 сут после госпитализации.

Кроме того, для составления представления о состоянии обмена железа в ряде случаев у пациентов с высокими значениями ферритина (более 1 500 мкг/л) дискретно оценивали уровни свободного железа, трансферрина и миоглобина в крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи статистического пакета Statistica Version 12.5.192.7. Проверку нормальности распределения данных лабораторных исследований в двух группах выполняли с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Согласно проведенной проверке, полученные данные

не подчинялись закону нормального распределения, в дальнейшем в описательной статистике значения числовых показателей представлены медианой (Me) и межквартильным размахом (IQR). Сравнение значений показателей в группах (несвязанные выборки) проводилось с помощью U-критерия Манна – Уитни [4]. При сравнении полученных данных взаимосвязь значений с исходом заболевания определяли методом двухфакторного дисперсион-

ного анализа, критерия Краскера – Уоллиса и статистики Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, $F > 1$.

Результаты

Проявления воспалительной реакции у пациентов ОРИТ с благоприятным и неблагоприятным исходами представлены в табл. 1. Из табл. 1 вид-

Таблица 1. Проявления воспалительной реакции у включенных в исследование пациентов в 1-е сут пребывания в ОРИТ
Table 1. Manifestations of inflammatory reactions in the patients included in the study on day 1 of stay in ICU

| Показатель | Группа выживших (n = 29) | Группа умерших (n = 46) | p |
|---|--------------------------|-------------------------|---------|
| Интерлейкин-6 (пг/мл), Me (IQR) | 20,1 (4,3–102,7) | 66,8 (19,2–268,0) | 0,042* |
| Интерлейкин-10 (пг/мл), Me (IQR) | 11,6 (6,0–16,4) | 21,9 (16,0–44,4) | 0,0004* |
| Интерлейкин-18 (пг/мл), Me (IQR) | 596,0 (372,1–946,3) | 663,9 (542,0–1 032,5) | 0,261** |
| Прокальцитонин (нг/мл), Me (IQR) | 0,10 (0,08–0,13) | 0,66 (0,14–4,60) | 0,0007* |
| Компонент комплемента 5a (мкмоль/л), Me (IQR) | 93,9 (56,5–105,0) | 93,6 (77,8–103,0) | 0,489** |
| Ферритин (мкг/л), Me (IQR) | 969,0 (577,0–1 464,0) | 1 311,5 (727,0–3 045,0) | 0,212** |
| СРБ (мг/л), Me (IQR) | 105,8 (52,9–138,3) | 129,9 (75,7–155,4) | 0,176** |
| Лактатдегидрогеназа (Ед/л), Me (IQR) | 371,5 (324,0–501,0) | 500,5 (376,0–705,0) | 0,027* |

Примечание: здесь и в табл. 3 Me – медиана, IQR – межквартильный размах;

*при $p < 0,05$ имеются достоверные различия между выборками по критерию Манна – Уитни;

** при $p > 0,05$ достоверных различий между выборками по критерию Манна – Уитни нет

но, что у всех больных исходно имелись признаки выраженного воспаления, значения ферритина, в частности, также существенно выходили за верхнюю границу нормы. Проведенный ROC-анализ показал, если исходный уровень ферритина превышал 720 мкг/л, с определенной долей вероятности (чувствительность – 62,3%, специфичность – 62,2%) можно было предполагать неблагоприятное течение болезни (рис. 1). Следует, однако, отметить, что такая связь гиперферритинемии с исходом в эти сроки была неотчетливой, по крайней мере площадь под кривой составила всего 0,66, что свидетельствовало о среднем качестве модели.

Обратило на себя внимание расхождение динамики острофазовых показателей. В отличие от СРБ и фибриногена, уровни которых постепенно снижались у всех больных, ферритин не демонстрировал аналогичной тенденции: у выживших его концентрация в течение всего периода наблюдения колебалась вокруг исходных значений, оставаясь выше нормы, а вот у умерших его уровень прогрессивно и заметно повышался. К 6-му дню пребывания в ОРИТ различие в уровне ферритина между группами выживших и умерших приобретало отчетливое и значимое ($p = 0,0013$) различие, которое, однако, в последующем нивелировалось за счет снижения значений ферритина в группе умерших пациентов (рис. 2, 3).

При этом связь значений ферритина с исходом приобретала все более значимый характер (рис. 4). В частности, на 4-е сут пребывания в ОРИТ точка отсечения, свидетельствовавшая о большой ве-

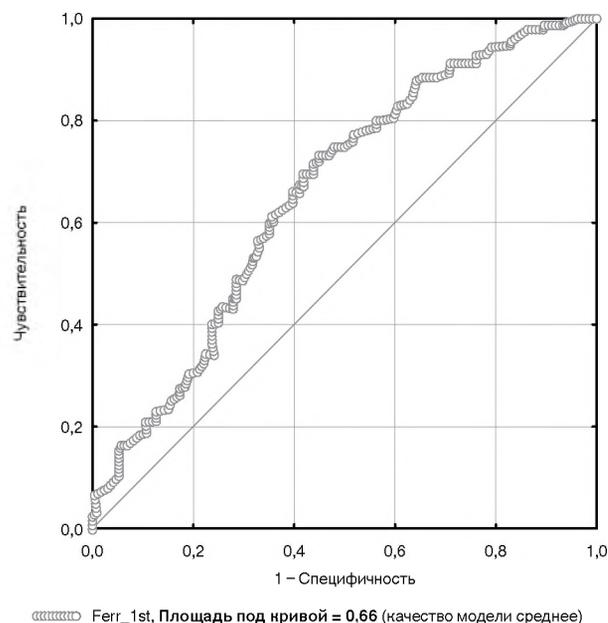


Рис. 1. Модель диагностической эффективности значений ферритина на 1-е сут пребывания в ОРИТ
Fig. 1. The model of the diagnostic efficiency of ferritin values on day 1 of stay in ICU

роятности неблагоприятного исхода, составляла 1 080 мкг/л (площадь под кривой – 0,71, чувствительность – 61,1%, специфичность – 61,1%). Однако в последующем такая связь вновь утрачивалась.

В группе умерших скорость нарастания уровня ферритина была больше, чем у лиц с благоприят-

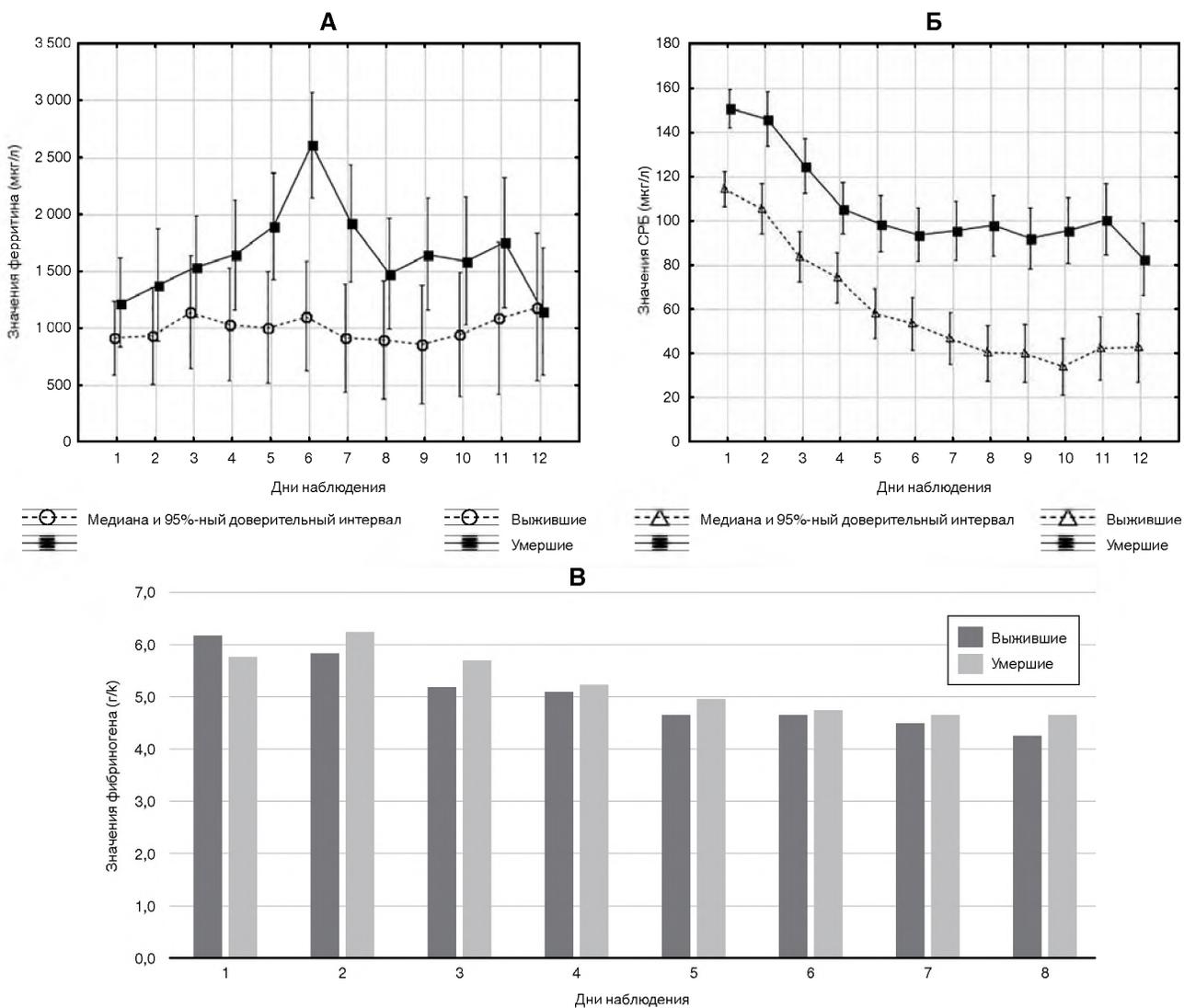
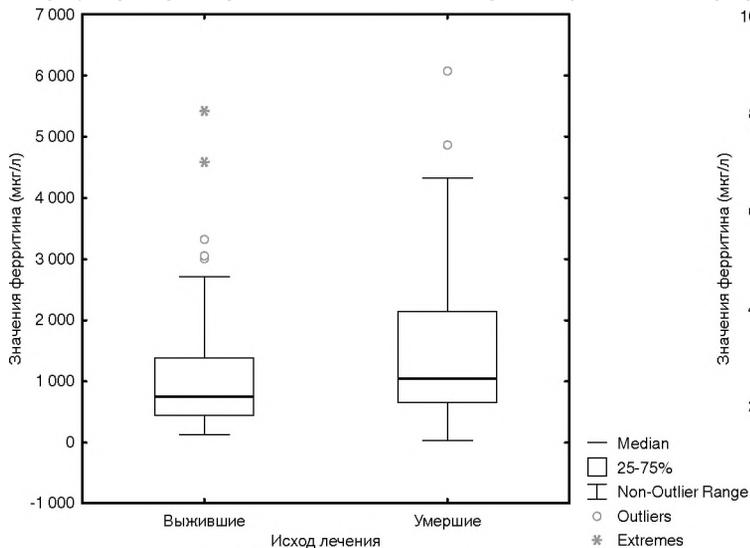


Рис. 2. Динамика уровня ферритина (А), С-реактивного белка (Б), фибриногена (В)

Fig. 2. Changes in the levels of ferritin (A), C-reactive protein (Б), and fibrinogen (B)

3-и сут (Н-критерий Краскела – Уоллиса = 3,4; p = 0,06)



6-е сут (Н-критерий Краскела – Уоллиса = 10,3; p = 0,0013)

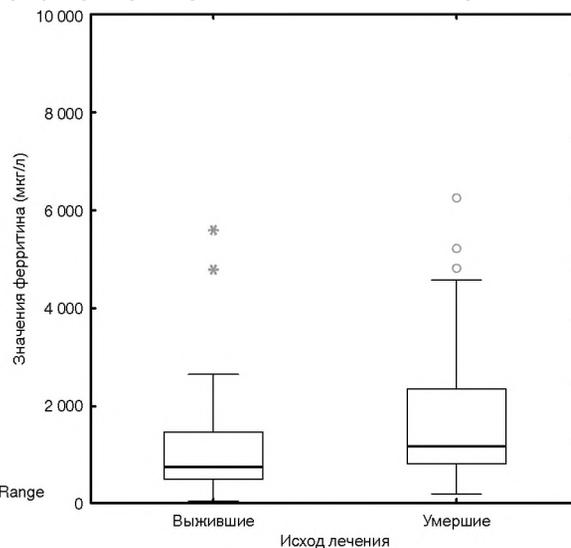


Рис. 3. Различия в уровне ферритина в группах выживших и умерших

Fig. 3. Difference in ferritin levels between the groups of survivors and those deceased

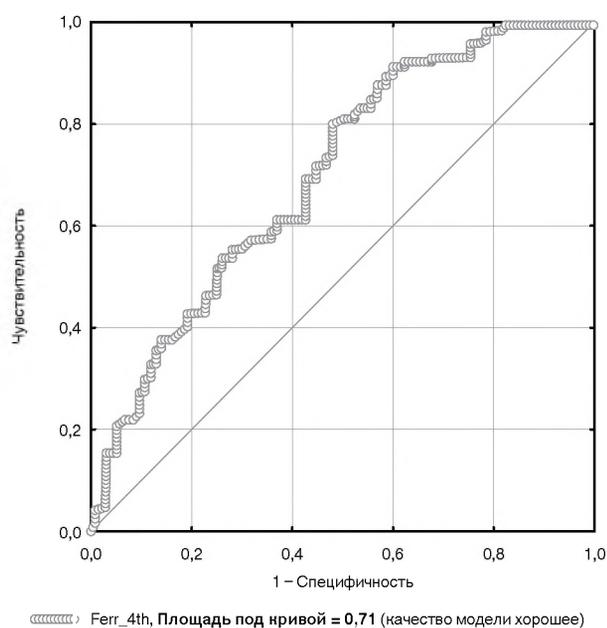


Рис. 4. Модель диагностической эффективности значений ферритина на 4-е сут пребывания в ОРИТ
Fig. 4. The model of the diagnostic efficiency of ferritin values on day 4 of stay in ICU

ным исходом. Так, в первом случае уровень его в течение 48 ч (со 2-х по 4-е сут) поднимался в среднем на 700 мкг/л, а во втором – всего на 420 мкг/л. Однако при статистическом анализе с применением разных методов (Манна – Уитни, Вилкоксона, Краскела – Уоллиса) подтвердить значимость этих различий не получилось.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о несовпадении динамики ферритина (особенно в группе умерших) с изменениями показателей, отражающих функцию печени и состояние красного

ростка крови. То же можно отметить и в отношении изменений уровня ЛДГ: тенденция к ее повышению сохранялась и после снижения уровня ферритина.

Показатели, отражающие метаболизм железа у больных с уровнем ферритина от 1 500 до 2 500 мкг/л (оценены в проспективном режиме): уровень сывороточного железа – всегда у нижней границы нормы (13 исследований, пределы колебаний 2,1–13,6 ммоль/л при норме 12,5–32,2 ммоль/л), уровень трансферина преимущественно ниже нормы ($n = 17$; 1,1–1,9 г/л при норме 2,00–3,36 г/л), уровень миоглобина – в пределах референсных значений ($n = 10$; 29,9–94,3 нг/мл при норме 17,4–106,0 нг/мл).

При оценке динамики показателей, отражающих выраженность воспаления, обратили на себя внимание сохранение в группе умерших повышенных концентраций IL-10 и IL-18 и нарастание уровня IL-6 (табл. 3). К сожалению, число наблюдений именно по этой позиции оказалось небольшим (всего 7), тем не менее значения этого показателя во всех случаях были существенно выше и исходного уровня, и значений нормы (0–10 пг/мл), а различие с группой сравнения – значимыми. Обратило на себя также внимание отсутствие у этих пациентов тенденции к снижению интенсивности активации комплемента, наблюдаемого у больных с благоприятным исходом.

Обсуждение

Наши данные однозначно подтвердили, что классическое отношение к ферритину как острофазовому белку вполне оправдано. Его уровень, наряду с другими маркерами воспаления, отчетливо был выше референсных значений и даже возрастал при клиническом прогрессировании процесса, особенно у лиц

Таблица 2. Показатели, отражающие функцию печени и степень повреждения клеточных структур

Table 2. Parameters reflecting liver function and the degree of damage to cellular structures

| Показатель | Группа выживших ($n = 241$) | | | | Группа умерших ($n = 235$) | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | 1-е сут | 3-и сут | 6-е сут | 8-е сут | 1-е сут | 3-и сут | 6-е сут | 8-е сут |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 11,3 (9,0–15,3) | 10,4 (8,0–13,0) | 10,9 (8,8–13,7) | 11,0 (9,0–13,6) | 11,7 (9,3–17,0) | 11,0 (8,8–15,7) | 11,6 (8,2–16,2) | 11,8 (8,4–16,3) |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 3,10 (2,30–4,67) | 2,05 (1,02–2,47) | 2,80 (2,10–3,80) | 2,65 (2,00–3,50) | 3,6 (2,40–5,90) | 3,60 (2,35–5,55) | 3,50 (2,25–5,40) | 3,30 (2,30–5,00) |
| Непрямой билирубин, мкмоль/л | 8,2 (6,70–10,63) | 8,35 (6,98–10,53) | 8,1 (6,7–9,9) | 8,35 (7,0–10,1) | 8,1 (6,9–11,1) | 7,4 (6,45–10,15) | 8,1 (5,95–10,8) | 9,5 (6,1–11,3) |
| АСТ, Е/л | 47,00 (31,0–72,0) | 50,0 (33,0–65,3) | 48,00 (34,0–74,0) | 42,0 (33,0–68,0) | 52,00 (37,5–83,0) | 54,00 (36,0–95,0) | 52,0 (37,0–88,0) | 51,0 (33,5–82,5) |
| АЛТ, Е/л | 33,2 (21,2–56,6) | 35,75 (22,1–54,6) | 56,30 (31,2–92,2) | 61,9 (39,1–95,6) | 34,15 (20,6–54,1) | 31,10 (21,5–56,5) | 44,2 (26,1–84,3) | 46,6 (25,8–84,6) |
| ЛДГ, Е/л | 360 (289–534) | 392 (309–545) | 446 (332–562) | 418 (293–534) | 448 (308–547) | 531* (376–700) | 616** (441–789) | 626** (452–811) |
| Нв, г/л | 136 (121–150) | 125 (115–136) | 129 (117–138) | 127 (109–140) | 128 (104–142) | 118 (98–131) | 111 (95–128) | 110 (95–130) |
| Число эритроцитов, $\times 10^{12}$ | 4,60 (4,10–5,00) | 4,20 (3,80–4,62) | 4,35 (3,90–4,70) | 4,40 (3,80–4,80) | 4,4 (3,60–4,80) | 4,00 (3,32–4,50) | 3,90 (3,30–4,50) | 3,7 (3,30–4,45) |

Примечание: достоверность различий между выжившими и умершими в соответствующие сроки: * – 3-и сут $p = 0,0002$; ** – 6-е сут $p = 0,013$; *** – 8-е сут $p = 0,0001$

Таблица 3. Динамика цитокинового всплеска у включенных в исследование пациентов на 5–7-е сут пребывания в ОРИТ
Table 3. Changes in cytokine storm in the patients included in the study on day 5-7 of stay ICU

| Показатель | Группа выживших (n = 29) | Группа умерших (n = 46) | p |
|--|--------------------------|---------------------------|-----------|
| Интерлейкин-6 (пг/мл), Me (IQR) | 15,0 (5,8–110,3) | 210,9 (31,3–458,5) | 0,043* |
| Интерлейкин-10 (пг/мл), Me (IQR) | 5,1 (0,01–8,0) | 14,7 (10,0–18,8) | 0,008* |
| Интерлейкин-18 (пг/мл), Me (IQR) | 386,6 (261,2–531,8) | 624,3 (414,4–871,7) | 0,036* |
| Прокальцитонин (нг/мл), Me (IQR) | 0,09 (0,06–0,15) | 0,14 (0,07–2,82) | 0,152** |
| Компонент комплемента 5a (мкмоль/л) Me (IQR) | 78,6 (50,6–90,0) | 98,1 (88,0–167,2) | 0,155** |
| Ферритин, (мкг/л) Me (IQR) | 1 057,2 (465,0–1 473,0) | 2 588,0 (1 775,2–4 127,8) | 0,000002* |
| Лактатдегидрогеназа, (Ед/л) Me (IQR) | 541,0 (387,0–603,0) | 921,2 (620,0–1 005,0) | 0,000286* |

с неблагоприятным исходом. Важно, что используемые терапевтические воздействия явно не вносили коррекцию в его значения, как это было характерно, например, для СРБ, фибриногена. Вероятно потому, что ферритин довольно точно отражает степень воспалительной реакции, и можно объяснить его прогностическое значение, которое отметили не только мы, но и другие исследователи [7].

Конечно, учитывая непредсказуемость клинического течения COVID-19, оценка вероятностного исхода на основе значений ферритина может быть полезной – она добавит врачу тревогу за судьбу больного. Быстрое и значительное повышение уровня ферритина, его высокие значения – повод для коррекции или усиления проводимой терапии. С этих позиций значимость ферритина как маркера тяжести воспалительной реакции несомненна, хотя практика показывает, что даже очень высокие значения ферритина не всегда являются приговором для больного.

Однако бóльший интерес, с нашей точки зрения, представляет понимание механизмов, ведущих к гиперферритинемии, поскольку это может дать основание для коррекции содержания интенсивной терапии. Если в начале заболевания повышение уровня ферритина легко объясняется цитокиновым штормом, который стимулирует его образование и поступление в кровь, то отчетливое различие в динамике ферритина у лиц с благоприятным и неблагоприятным исходом требует объяснения. В частности, мы попытались разобраться, почему у лиц с неблагоприятным исходом, несмотря на принимаемые меры по купированию цитокинового шторма, уровень ферритина обычно к 5–7-м сут быстро нарастал, а потом снижался, хотя вызванный вирусом воспалительный процесс еще не был купирован.

Мы понимаем, что представленный в данной работе материал имеет ряд ограничений (прежде всего неравномерность выборок, недостаточный для ответа на этот вопрос спектр исследований), которые связаны со сложностью решения научных задач при оказании помощи больным с новой коронавирусной инфекцией в условиях авральской перепрофилизации обычного учреждения в инфекционный стационар. Вместе с тем полагаем, что по некоторым позициям его вполне достаточно, чтобы сделать если не выводы, то определенные умозаключения.

1. *Нарушение обмена железа.* Выше уже упоминалось о возможно важной роли гиперферритинемии в генезе COVID-19 и перегрузки железом как причины ее развития. Хотя железо необходимо для всех живых клеток, свободное несвязанное железо, появляющееся в результате нарушения регуляции и перегрузки железом, является очень реактивным и потенциально токсичным из-за его роли в генерации активных форм кислорода (АФК). АФК реагируют с клеточными липидами, нуклеиновыми кислотами и белками и повреждают их с последующей активацией острых или хронических воспалительных процессов, связанных с множеством клинических состояний. Более того, катализируемое железом повреждение липидов оказывает прямое причинное влияние на неапоптотическую гибель клеток (ферроптоз). В отличие от апоптоза, ферроптоз является иммуногенным и не только приводит к усилению гибели клеток, но также способствует ряду реакций, связанных с воспалением [11]. Считается, что перегрузка может быть как гемовым железом, так и миоглобиновым. Наши данные, однако, не дали оснований считать эти факторы важными. Динамика числа эритроцитов, уровня гемоглобина, непрямого билирубина, а также нормальные значения миоглобина у больных с очень высоким уровнем ферритина даже при отсутствии данных о наличии свободного гемоглобина косвенно позволяли исключить гемотоксическое действие вируса как причину гиперферритинемии, на которую указывают другие исследователи [3]. Мы также не получили подтверждения информации, изложенной в статье Ю. П. Орлова [5] о повышении у таких больных уровней сывороточного железа и трансферрина. Трансферрин – белок, который нужен для транспорта ионизированного железа к клеткам, где оно соединяется с ферритином. Низкие значения трансферрина – признак отсутствия необходимости его синтеза, который протекает главным образом в печени. Мы не отметили признаков печеночной недостаточности, чтобы можно было ею объяснить низкие значения трансферрина. Таким образом, у нас не было оснований связывать гиперферритинемию с избытком в крови как гемового, так и миоглобинового железа.

2. *Выход ферритина из клеток при их разрушении.* Ферритин вырабатывается клетками разных органов

(печени, селезенки, легких, почек, тонкой кишки и др.), но особенно его много в печени [2]. Печеночный ферритин является «сборщиком и хранителем» железа для всего организма человека, т. е. его депо. Соответственно, разрушение клеток этого органа должно сопровождаться подъемом уровня ферритина. Данные табл. 3 свидетельствуют, однако, что а) цитолитический синдром был нехарактерен не только для выживших, но и для умерших и б) пик подъема уровня ферритина в группе пациентов с неблагоприятным исходом не совпадал с динамикой АЛТ и АСТ, которая не демонстрировала нарастания его уровня. В определенной степени о факте повреждения тканевых структур можно было судить лишь на основании повышения уровня ЛДГ. Наиболее отчетливо это проявлялось в группе умерших, у которых значения этого фермента как на 3-и, так и на 6-е и 8-е сут были значимо выше. Вместе с тем если ферритин после 6-х сут начинал у них снижаться, то уровень ЛДГ продолжал нарастать, вероятно, вследствие продолжающегося распада легочной ткани.

Выделяется ли сывороточный ферритин из поврежденных клеток или активно секретируется клетками, является предметом дискуссии. В частности, высказано предположение, что выход ферритина в кровь при критических состояниях может быть проявлением защитного механизма, направленного на предупреждение повреждения клетки при смене валентности железа (с Fe^{3+} на Fe^{2+}), которое может происходить при кислородной недостаточности и ацидозе [6]. Нам сложно принять и это предположение хотя бы потому, что признаки лактат-ацидоза появляются у таких больных далеко не сразу, а нарастание дыхательной недостаточности фиксируется до самого момента смерти, т. е. при уже сниженном уровне ферритина.

3. *Гиперферритинемия, не связанная с нарушением обмена железа.* В литературе можно встретить предложение считать COVID-19 частью спектра так называемого гиперферритинемического синдрома [8, 15]. В него объединены клинические состояния (синдром активации макрофагов, катастрофический антифосфолипидный синдром, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, септический шок, болезнь Стилла), характеризующиеся высоким уровнем ферритина в сыворотке и цитокиновым штормом как проявлением синдрома активации макрофагов. Хотя эти состояния характеризуются различным патогенезом и клинической картиной, повышенные уровни ферритина при них могут быть универсальным фактором, поддерживающим воспалительный процесс [16]. Дискуссия о том, цитокины индуцируют синтез ферритина или, наоборот, ферритин поддерживает выброс цитокинов, выходит за рамки данной работы. Но нам представляется важным с практической точки зрения обратить внимание на тот факт, что в группе

умерших пик ферритина на 6-е сут сопровождался повышением значений именно провоспалительного IL-6, причем при сохраняющемся уровне С5а, который является продуктом расщепления комплемента С и представляет собой сильный воспалительный пептид. Данное обстоятельство свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса и продолжающейся экспрессии цитокинов. Причем мы не могли связать высокий уровень IL-6 с присоединением вторичной инфекции (уровень прокальцитонина $< 0,5$ нг/мл) или накоплением его в крови вследствие блока интерлейкиновых рецепторов (тоцилизумаб), поскольку он был использован только в трех случаях. Еще 3 больным вводили моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб), что по идее должно было привести к уменьшению синтеза IL-6 и снижению его концентрации в крови. В одном случае моноклональные антитела не применяли. Мы считаем данный факт очень важным для выстраивания тактики интенсивной терапии. Если рассматривать высокие значения ферритина как проявление макрофагальной активации, то усугубление ферритинемии даже при отсутствии возможности контролировать уровни интерлейкинов в крови должно служить основанием для возобновления/усиления антицитокиновой терапии.

Заключение

Репликация вируса SARS-CoV-2 у больных COVID-19 может привести к безудержной воспалительной реакции. Сывороточный ферритин, как один из ее биомаркеров, имеет важный клинический потенциал, позволяющий судить о тяжести течения заболевания и вероятности неблагоприятного исхода. Патофизиологическое обоснование развития гиперферритинемии при SARS-CoV-2 полностью не представлено, однако, скорее всего, она связана с наблюдаемым цитокиновым штормом, а не с нарушением обмена железа или гемотоксическим действием вируса.

Выводы

1. Быстрое повышение уровня ферритина в крови до 1 000 мкг/л и выше – плохой прогностический признак, свидетельствующий о высоком риске летального исхода.
2. В генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевое значение следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса.
3. Стойкое повышение уровня ферритина в крови в течение 4–6 сут пребывания в ОРИТ следует рассматривать как повод для усиления антицитокиновой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гудима Г. О., Хаитов Р. М., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 3. – Р. 198210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. Кузнецов И. А., Потиевская В. И., Качанов И. В. и др. Роль ферритина в биологических средах человека // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2017. – № 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102>.
3. Лодягин А. Н., Батоцыренов Б. В., Шикалова И. А. и др. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19 // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 25–30. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-3>.
4. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
5. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И. и др. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 6–13. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13>.
6. Орлов Ю. П., Иванов А. В., Долгих В. Т. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 5. – С. 15–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>.
7. Cheng L., Li H., Li L. et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Lab. Anal. – 2020. – № 34. – P. e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
8. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // Autoimmun Rev. – 2020. – № 19. – P. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
9. Diao Bo, Wang Ch., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // Infection. medRxiv. – 2020. – DOI:10.1101/2020.03.04.20031120.
10. Feld J., Tremblay D., Thibaud S. et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis // Int. J. Lab. Hematol. – 2020. – № 42. – P. 773–779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>.
11. Habib H. M., Ibrahim H. S., Wissam A. Z. et al. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 136. – P. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
12. 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. – DOI: 10.1080/1354750X.2020.1797880.
13. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld, Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19 // Vaccines. – 2021. – № 9. – P. 211. doi.org/10.3390/vaccines9030211.
14. Pastora J. G., Weiganda M., Kim J. et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? // Clin. Chim. Acta. – 2020. – № 509. – P. 249–251 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
15. Perricone C., Bartoloni E., Bursi R. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy // Immunol. Res. – 2020. – № 68. – P. 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>.
16. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E. G. et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // BMC Med. – 2013. – № 11. – P. 185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
17. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intens. Care Med. – 2020. – № 46. – P. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
1. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. Kuznetsov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V. et al. The role of ferritin in human biological media. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya (Elektronnyy Zhurnal)*, 2017, no. 5. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102>.
3. Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A. et al. Acidosis and toxic hemolysis are the goals of the pathogenetic treatment of multiple organ pathology in COVID-19. *Vestnik Vostanovitel'noy Meditsiny*, 2020, vol. 97, no. 3, pp. 25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-3>.
4. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021. 136 p.
5. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., Vereschagin E.I. et al. Is there a connection between iron exchange and COVID-19? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13>.
6. Orlov Yu.P., Ivanov A.V., Dolgikh V.T. Disorders of iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. VII, no. 5, pp. 15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>.
7. Cheng L., Li H., Li L. et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, no. 34, pp. e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
8. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.*, 2020, no. 19, pp. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
9. Diao Bo, Wang Ch., Wang R. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infection. medRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.03.04.20031120.
10. Feld J., Tremblay D., Thibaud S. et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2020, no. 42, pp. 773–779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>.
11. Habib H.M., Ibrahim H.S., Wissam A.Z. et al. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, vol. 136, pp. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
12. 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, doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880.
13. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld, Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*, 2021, no. 9, pp. 211. doi.org/10.3390/vaccines9030211.
14. Pastora J.G., Weiganda M., Kim J. et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin. Chim. Acta.*, 2020, no. 509, pp. 249–251 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
15. Perricone C., Bartoloni E., Bursi R. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol. Res.*, 2020, no. 68, pp. 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>.
16. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G. et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.*, 2013, no. 11, pp. 185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
17. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 2020, no. 46, pp. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

Шльк Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача Центра по лечению коронавирусной инфекции.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Гаврилова Елена Геннадьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению коронавирусной инфекции.

E-mail: egavrilova70@mail.ru

Паршин Евгений Владимирович

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, руководитель научной группы экстракорпоральной гемокоррекции.

E-mail: parshin756@gmail.com

Гинзбург Александр Маркович

заведующий лабораторией преаналитической модификации биоматериала отделения лабораторной диагностики.

E-mail: ginzalex@yandex.ru

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: polushin1@gmail.com

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of Coronavirus Infection Treatment Center.

Email: irina_shlyk@mail.ru

Elena G. Gavrilova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department. Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no.2 of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care. Head of Intensive Care Unit of Coronavirus Infection Treatment Center.

Email: egavrilova70@mail.ru

Evgeniy V. Parshin

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Group for Extracorporeal Hemocorrection.

Email: parshin756@gmail.com

Aleksandr M. Ginzburg

Head of Laboratory for Preanalytical Modification of Biomaterials, Laboratory Diagnostics Department.

Email: ginzalex@yandex.ru