

# Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера

**Каледа М.И., Федоров Е.С.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ферритин — сложный белковый комплекс (железопротеид), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, состоящий из белка апоферритина и атома трехвалентного железа в составе фосфатного гидроксида. Референсное значение ферритина у женщин — 200 мкг/л, у мужчин — 300 мкг/л. Ферритин является маркером общего запаса железа в организме, его низкий уровень специфичен для дефицита железа. Также ферритин участвует в иммунных процессах и обладает как провоспалительной, так и иммуноподавляющей активностью. Гиперферритинемия является неспецифическим признаком, возникающим при ряде иммуновоспалительных, инфекционных заболеваний, а также при избытке запасов железа в организме. Гиперферритинемия — критериальный признак синдрома активации макрофагов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой и болезнью Кавасаки, а также прогностический биомаркер болезни Стилла у взрослых. Высокий уровень ферритина встречается при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, а также при инфекционной патологии, такой как септический шок и COVID-19, в том числе при мультисистемном воспалительном синдроме, связанном с COVID-19. Концентрация ферритина — важный параметр оценки активности и прогноза заболевания, позволяющий обоснованно подходить к выбору терапии у данных пациентов.

**Ключевые слова:** ферритин; гиперферритинемический синдром; синдром активации макрофагов; болезнь Стилла у взрослых; COVID-19.

**Контакты:** Мария Игоревна Каледа; [kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каледа МИ, Федоров ЕС. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. Современная ревматология. 2022;16(2):74–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80

## *Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker*

**Kaleda M.I., Fedorov E.S.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Ferritin is a complex protein composite (iron protein) that plays the role of the main intracellular iron depot in humans and animals, consisting of the protein apoferritin and the ferric atom in the composition of phosphate hydroxide. The reference value of ferritin in women is 200 µg/l, in men — 300 µg/l. Ferritin is a marker of total body iron stores, and low levels are specific for iron deficiency. Ferritin is also involved in immune processes and has both pro-inflammatory and immunosuppressive activity. Hyperferritinemia is a nonspecific symptom that occurs in a number of immunoinflammatory, infectious diseases, as well as during body iron stores overload. Hyperferritinemia is a criterion sign of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus and Kawasaki disease, as well as a predictive biomarker of adult-onset Still's disease. High ferritin levels occur in catastrophic antiphospholipid syndrome, as well as in infectious pathologies such as septic shock and COVID-19, including multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. Ferritin concentration is an important parameter for assessing the activity and prognosis of the disease, which allows a rational approach to the choice of therapy in these patients.

**Key words:** ferritin; hyperferritinemic syndrome; macrophage activation syndrome; adult-onset Still's disease; COVID-19.

**Contact:** Maria Igorevna Kaleda; [kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

**For reference:** Kaleda MI, Fedorov ES. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2):74–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-74-80

Пандемия COVID-19 поставила перед врачами разных специальностей задачу определения лабораторных маркеров, позволяющих своевременно верифицировать и разграничивать ряд патологических процессов, обусловленных коронавирусной инфекцией, и сходных состояний, развившихся вследствие иных причин. Решение этой задачи могло бы подсказать практикующим врачам, насколько необходимы неотложные меры по коррекции терапии у самых тяжелых пациентов для улучшения прогноза. Одним из наиболее часто изучаемых

лабораторных показателей является ферритин, а его уровень нередко выходит за пределы референсных значений [1].

Ферритин — сложный белковый комплекс (железопротеид), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, который состоит из белка апоферритина и атома трехвалентного железа в составе фосфатного гидроксида. Белковая часть представлена 24 субъединицами двух основных типов цепей — тяжелых (H-цепи) и легких (L-цепи) [2]. Уровень ферритина регулируется по-

средством активации трансляции мРНК тяжелых и легких цепей и отражает содержание внутриклеточного железа в организме [3]. Механизмы, благодаря которым ферритин циркулирует в плазме крови, до конца не изучены. По сравнению с уровнем трансферрина, белка-переносчика железа в плазме крови, концентрация ферритина невелика (мкг/л). Данные о составе субъединиц и содержании железа в ферритине, который находится в сыворотке крови, противоречивы [3]. Однако предполагается, что он относительно беден железом и почти полностью состоит из субъединиц легкой цепи [4]. В нормальном состоянии 50–80% сывороточного ферритина гликозилируется в результате высвобождения из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы и частично из гепатоцитов [5–7]. При ряде наследственных гиперферритинемических состояний гликозилирование составляет почти 100% [8]. Этот процесс поддерживает механизм регулируемого высвобождения, в то время как более высокий процент негликозилированного ферритина, образующегося при разрушении гепатоцитов, предполагает, что гиперферритинемия является результатом пассивного высвобождения, главным образом повреждения клеток [2, 5]. В других случаях сывороточный ферритин секретируется макрофагами [9]. Физиологическое значение циркулирующего ферритина неизвестно, как и нет однозначного понимания роли повышения его содержания при различных патологических состояниях [3]. Появляется все больше доказательств того, что уровень циркулирующего ферритина не просто отражает реакцию острой фазы, но может играть самостоятельную решающую роль в воспалении [4]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что секреция ферритина регулируется провоспалительными цитокинами, а сам он оказывает иммуносупрессивное действие, возможно, за счет связывания со специфическими рецепторами [3, 10]. Недавно было продемонстрировано, что ферритин, в частности субъединица Н, способен самостоятельно стимулировать экспрессию макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ12 и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , а также внутриклеточными рецепторами, реагирующими на сигналы патогенов и повреждения, такими как NOD2 и белок NLRP3 (NACHT-, LRR- and PYD-containing proteins 3) [11, 12]. Опосредованное ферритином подавление иммунных клеток может блокироваться различными механизмами, в том числе путем ослабления ферритиновой индукции противовоспалительного цитокина ИЛ10, в свою очередь, это нарушение иммуносупрессии может способствовать потере толерантности и развитию аутоиммунных заболеваний [10]. На сегодняшний день рассматривается гипотеза, согласно которой важен не сам по себе высокий уровень ферритина в плазме, а сочетание ряда факторов. Например, фоновое наличие одновременно с гиперферритинемией подготовленной провоспалительной среды (инфекция, аутоиммунное заболевание) либо генетического дефекта. Необходимостью создания определенных условий для реализации патологического действия гиперферритинемии можно объяснить отсутствие воспалительной реакции в случае развития синдрома гиперферритинемии-катаракты – ауто-сомно-доминантного заболевания, обусловленного мутацией в гене, кодирующем синтез L-цепи ферритина [13].

Референсные значения ферритина могут варьироваться в зависимости от используемого анализатора, хотя верхний предел обычно устанавливается на уровне 200 мкг/л у женщин

и 300 мкг/л у мужчин [3, 5]. Ферритин – косвенный маркер общего запаса железа в организме, его низкий уровень считается одним из первых лабораторных признаков дефицита этого микроэлемента [2, 14]. Гиперферритинемия, напротив, является неспецифическим признаком, который в последнее время привлекает к себе все большее внимание. Повышение уровня ферритина может указывать на увеличение запасов железа, но чаще наблюдается при его высвобождении из поврежденных клеток, таких как гепатоциты, при заболеваниях печени. Чрезмерные синтез и/или клеточная секреция ферритина возникают под влиянием различных стимулов (цитокины, оксидативный стресс, гипоксия, онкогены и факторы роста) [1, 3, 4, 15]. Только 10% случаев гиперферритинемии связано с перегрузкой железом, у большинства пациентов она рассматривается как результат реакций острой фазы и реактивного повышения уровня ферритина на фоне какого-либо заболевания. Так, умеренные уровни гиперферритинемии фиксируются при ряде аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанке (СКВ) – 23%, ревматоидном артрите – 4%, рассеянном склерозе – 8% [16–18] и антифосфолипидном синдроме (АФС) – 8–9% [19]. По данным нескольких исследований, уровень ферритина в плазме крови коррелирует с общей активностью заболевания и в ряде случаев с его отдельными проявлениями. Например, выявлена взаимосвязь повышения уровня ферритина с серозитами и гематологическими нарушениями при СКВ, а также вторичным АФС при СКВ [16, 17].

Увеличение содержания ферритина в плазме крови считается фактором неблагоприятного прогноза при некоторых заболеваниях. Так, в датском проспективном популяционном исследовании, выполненном задолго до пандемии COVID-19, ферритин оказался сильным предиктором преждевременной смерти среди населения в целом [20]. У лиц с исходным уровнем ферритина  $\geq 200$  мкг/л были обнаружены повышенный риск смерти от онкологических, эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также более высокая общая смертность по сравнению с участниками, у которых его значения составляли  $< 200$  мкг/л. Кроме того, результаты этой работы показали, что риск нарастал по мере увеличения концентрации ферритина в сыворотке крови, причем самый высокий кумулятивный риск наблюдался при уровне  $\geq 600$  мкг/л [20]. В ретроспективном исследовании T.D. Bennett и соавт. [21], которое включало анализ историй болезни 171 ребенка, концентрация ферритина в сыворотке  $> 3000$  нг/мл ассоциировалась с повышенной летальностью. На сегодня имеются доказательства того, что значение ферритина связано с жизненным прогнозом у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [1, 22, 23].

Согласно данным литературы, *гиперферритинемией считается уровень ферритина  $> 400$  нг/мл* [23]. Высокая концентрация ферритина в плазме крови способствует неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов и развитию гиперферритинемического синдрома, в котором выделяют синдром активации макрофагов (СМ), болезнь Стилла у взрослых (БСВ), катастрофический АФС (кАФС) и септический шок, имеющие сходные клинические и лабораторные особенности [24]. В настоящее время тяжелое течение COVID-19 также рассматривается как разновидность гиперферритинемического синдрома [25].

Среди жизнеугрожающих состояний, сопровождающихся гиперферритинемией, на первом месте стоит СМ, классифицируемый как вариант вторичного гемофагоцитарного

лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Первичный (семейный) ГЛГ является аутосомно-рецессивным заболеванием, которое развивается вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности [26]. Вторичный ГЛГ представляет собой осложнение ряда заболеваний, включая инфекции, злокачественные новообразования, первичные иммунодефициты, иммуновоспалительные заболевания и наследственные дефекты метаболизма [27]. САМ впервые описан в 1985 г., первоначально его связывали с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), однако позднее было доказано, что это не уникальное осложнение ревматических заболеваний (РЗ), а вариант вторичного ГЛГ [28]. Наиболее распространенными РЗ, ассоциированными с САМ, являются сЮИА, БСВ, СКВ, болезнь Кавасаки и ювенильный дерматомиозит [28]. Симптомы САМ очень похожи на проявления некоторых РЗ или тяжелого сепсиса, что существенно затрудняет его диагностику [26–28]. Классическими клиническими признаками САМ являются стойкая фебрильная лихорадка, быстрое нарастание гепатоспленомегалии, лимфаденопатия и геморрагические проявления [26]. При лабораторном обследовании наряду с гиперферритинемией выявляются 2–3-ростковые цитопении, признаки коагулопатии [26]. Для диагностики САМ при сЮИА применяют классификационные критерии, предложенные А. Ravelli и соавт. в 2016 г. [29]. Эти критерии наиболее широко используются для диагностики САМ не только при сЮИА, но и при других РЗ, демонстрируя высокую специфичность, но низкую чувствительность на начальной стадии этого жизнеугрожающего состояния [30]. Следует отметить, что эти критерии не вполне применимы в тех случаях, когда САМ развивается у больных, получающих генно-инженерную биологическую терапию, которая может существенно модифицировать его течение [31, 32]. С учетом этих особенностей в последнее время большая роль отводится оценке динамики сывороточной концентрации ферритина. Выявление значительного повышения уровня ферритина в сыворотке крови у пациента с лихорадкой и верифицированным РЗ является недорогим и быстрым методом скрининга САМ [33]. В исследовании Е.М.А. Eloiseily и соавт. [34] только уровень ферритина  $\geq 627$  нг/мл имел самую высокую специфичность (0,89) для скрининга САМ у госпитализированных детей с лихорадкой по сравнению с другими острофазовыми маркерами. Было показано, что отношение уровня ферритина к СОЭ является чувствительным и специфичным диагностическим биомаркером, помогающим отличить САМ при сЮИА от обострения сЮИА, не сопровождающегося САМ [34, 35]. М. Gogelik и соавт. [35] на небольшой группе больных сЮИА продемонстрировали, что, в отличие от других системных воспалительных заболеваний, сочетание высокого уровня сывороточного ферритина и низких значений СОЭ, обусловленных активной деградацией фибриногена, позволяет подтвердить диагноз САМ со 100% чувствительностью и 80% специфичностью. Исследование двух более крупных когорт показало, что соотношение уровня ферритина (нг/мл) и СОЭ (мм/ч), превышающее 21,5, является высокочувствительным (82%) и специфичным (78%) маркером, позволяющим диагностировать САМ при сЮИА [34]. Этот многообещающий универсальный недорогой и быстрый скрининговый тест может способствовать более ранней диагностике и в итоге более своевременному началу лечения САМ, тем самым улучшая его исходы.

Среди заболеваний, сопровождающихся развитием гиперферритинемического синдрома, С. Rosagio и соавт. [24] также выделили БСВ. Ферритин играет важную роль в патогенезе этого заболевания. Синдром гиперферритинемии, согласно данным литературы, присутствует у подавляющего большинства пациентов с БСВ (до 99%) [36], при этом, по оценке Р. Di Benedetto и соавт. [37], уровень ферритина составляет в среднем 1120 нг/мл и достигает максимального значения 28 000 нг/мл в отсутствие признаков, указывающих на наличие САМ. Была обнаружена прямая корреляция между уровнем ферритина и числом системных проявлений, а также концентрацией СРБ. Установлено, что значение ферритина сыворотки  $>1225$  нг/мл в 4 раза увеличивает риск летального исхода у пациентов с БСВ [37]. Помимо этого, авторы выявили ассоциацию высокого уровня ферритина ( $>1225$  нг/мл) с наличием типичной сыпи, спленомегалии, миалгий, поражения печени и легких ( $p < 0,05$ ). Ряд исследователей полагает, что гиперферритинемия может рассматриваться как прогностический биомаркер высокого риска обострения данного заболевания [36, 37]. Однако, согласно мнению других авторов, роль ферритина как прогностического фактора представляется спорной [38]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Японии, включавшем 110 больных с БСВ и 46 пациентов контрольной группы, было продемонстрировано, что уровень ферритина значительно повышался при персистирующей активности, а также в случае обострения при полициклическом течении БСВ и снижался на фоне терапии [39]. J.W. Kim и соавт. [40] у 164 пациентов с БСВ изучали значение системного иммуновоспалительного индекса (systemic immune-inflammation index, SII = число тромбоцитов  $\times$  число нейтрофилов/число лимфоцитов), соотношение уровней СРБ и альбумина, альбумина и глобулина, а также ферритина и СОЭ как диагностических и прогностических факторов. На основе полученных данных была предложена новая упрощенная оценка активности БСВ: комбинированный SII + уровень ферритина, который положительно коррелировал со всеми показателями активности заболевания, кроме гемоглобина [40], что представляется весьма полезным для рутинной практики, но требует дальнейших исследований для подтверждения диагностической ценности этого метода.

Еще одним заболеванием, рассматриваемым в рамках гиперферритинемического синдрома, является КАФС [24], который характеризуется клиническими признаками полиорганного поражения, развивающимися в течение очень короткого времени, гистопатологическими проявлениями множественной окклюзии мелких сосудов и наличием высоких титров антифосфолипидных антител [41]. В большинстве случаев КАФС обусловлен установленным триггером, примерно половина случаев приходится на различные инфекции [42]. N. Agmon-Levin и соавт. [19] обнаружили повышение уровня ферритина у 9% пациентов с АФС и у 71% с КАФС [19]. При этом значение ферритина  $>1000$  нг/мл регистрировалось в 36% случаев при КАФС и коррелировало с венозными тромбозами, кардиологическими, неврологическими и гематологическими проявлениями [43]. Хотя пациенты с КАФС составляют менее 1% всех больных с АФС, это осложнение может значительно увеличивать риск смерти [19]. Механизмы КАФС до конца не изучены, но определенную роль в его развитии играет избыточный системный воспалительный ответ и, по-видимому, гиперферритинемия [17, 19].

В отличие от рассмотренных выше причин гиперферритинемического синдрома, *септический шок* представляет собой состояние, ассоциированное с инфекцией и высокими значениями ферритина сыворотки крови. Септический шок — тяжелое жизнеугрожающее осложнение сепсиса, характеризующееся персистирующей гипотонией, требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления на уровне 65 мм рт. ст., и снижением содержания лактата в сыворотке <2 ммоль/л (18 мг/дл), несмотря на адекватное восполнение объема [43, 44]. В педиатрической практике для определения септического шока используются критерии Международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису и дисфункции органов, опубликованные в 2005 г. [45]. Необходимо наличие 2 из 4 критериев, среди которых обязательно должна присутствовать аномальная температура (>38,5 или <36,0 °C) либо выходящее за рамки референсных значений количество лейкоцитов (лейкоцитоз или лейкопения, определенная в соответствии с возрастными нормами, или >10% незрелых нейтрофилов) в сочетании с тахикардией или брадикардией у детей младше 1 года, тахипноэ >2 SD нормы для этого возраста при необязательном присутствии системной гипотензии. По данным К.Ф. Кернан и соавт. [46], которые обследовали взрослых пациентов, среднее значение ферритина при септическом шоке составляет  $24031 \pm 7411$  нг/мл, максимально — 55314 нг/мл. Уровень ферритина также значительно повышается у детей с септическим шоком, несмотря на дефицит железа, коррелируя с органной дисфункцией и риском летального исхода [47, 48]. Было отмечено, что мониторинг пороговых значений СРБ и ферритина лучше всего помогает определить стратегию оценки риска и эволюцию заболевания у детей с тяжелым сепсисом [49]. При этом снижение системного воспаления (комбинированный порог СРБ и ферритина <4,08 мг/дл и <1980 нг/мл соответственно) оказалось желаемым ответом у детей с тяжелым сепсисом [49]. У детей, перенесших сепсис с гиперферритинемией, после полного выздоровления наблюдались более высокие значения ферритина, чем у их неболевших сиблингов [48], что позволяет предположить наличие определенного фона, предрасполагающего к гиперферритинемическому синдрому. Это подтверждается результатами исследования К.Ф. Кернан и соавт. [46], которые обнаружили у взрослых пациентов с септическим шоком редкие патогенные либо вероятно патогенные мутации, являющиеся причиной ряда моногенных заболеваний, включая первичный ГЛГ, атипичный гемолитико-уремический синдром, криопирин-ассоциированный периодический синдром и семейную средиземноморскую лихорадку. На основании этого был сделан вывод о перспективах прецизионной медицины в подгруппе пациентов с септическим шоком и патогенными иммунными вариациями.

Связь гиперферритинемии с повышенным риском неблагоприятного исхода при сепсисе описана и при тяжелых вирусных инфекциях, например при лихорадке Денге [23]. Роль гиперферритинемии как прогностического биомаркера цитокинового шторма инфекционной этиологии получила дальнейшее развитие при *COVID-19*. Результаты нескольких метаанализов позволили установить, что уровень сывороточного ферритина существенно различался в группах с тяжелым и нетяжелым течением *COVID-19* и был статисти-

стически значимо выше у умерших больных по сравнению с выжившими [1, 22, 23, 50]. Это послужило основанием для включения ферритина в число лабораторных показателей, подлежащих тщательному контролю у пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с неблагоприятным течением коронавирусной инфекции. Тесная связь ферритина с тяжестью заболевания и смертностью была подтверждена и в других работах, включавших широкий спектр лабораторных параметров [51], а также у детей с мультисистемным воспалительным синдромом (Multisystem Inflammatory Syndrome-Chilhood, MIS-C), связанным с *COVID-19* [52]. В целом эти данные показали необходимость исследования сывороточной концентрации ферритина в качестве скринингового теста для оценки наличия и динамики гипервоспаления, прогнозирования ухудшения состояния и риска летального исхода у госпитализированных детей и взрослых с *COVID-19*.

Применение генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба, предполагало ожидаемое снижение уровня ферритина у пациентов с *COVID-19*, что было подтверждено многочисленными данными [53, 54]. Подобная тактика представляет собой один из немногих надежных терапевтических подходов при тяжелом *COVID-19* [55]. Так, S. Ramiro и соавт. [54] показали, что у пациентов с уровнем ферритина выше среднего значения 1419 мкг/л комбинированное лечение тоцилизумабом и глюкокортикоидами было более эффективным. Согласно анализу, проведенному M.L. Vats и соавт. [56], несмотря на убедительные доказательства, ферритин редко включали в простые многопараметрические прогностические оценки при *COVID-19*, в отличие от более сложных методов с использованием современных программ мультимодального компьютерного моделирования [57, 58]. Следует отметить, что из 23 параметров, которые вошли в итоговую оценку, ферритин занимал 4-е место по скорректированному коэффициенту риска (относительный риск, ОР 2,48; 95% доверительный интервал, ДИ 1,32–4,74;  $p < 0,005$ ), уступая только лактатдегидрогеназе (ОР 4,02; 95% ДИ 2,66–6,07;  $p < 0,005$ ) и некоторым сопутствующим заболеваниям, таким как хроническое заболевание печени (ОР 3,95; 95% ДИ 1,16–13,42;  $p = 0,02$ ) и хроническая болезнь почек (ОР 3,04; 95% ДИ 1,72–5,38;  $p < 0,005$ ). По данным математического моделирования, дискриминантное ограничение ферритина составило >450 мкг/л, что превосходило устоявшиеся клинические факторы риска: возраст и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также уровень СРБ [58].

Обращает на себя внимание то, что у 38% пациентов, перенесших *COVID-19*, в течение последующих 2 мес регистрировалась гиперферритинемия [59]. Персистирующая гиперферритинемия была статистически значимо связана с клинически значимой патологией легких, подтвержденной данными мультиспиральной компьютерной томографии, и снижением работоспособности по сравнению с отсутствием гиперферритинемии [59]. В связи с выраженным влиянием так называемого постковидного синдрома на качество жизни пациентов и, соответственно, на оказание им медицинской помощи, роль ферритина как долгосрочного прогностического маркера, безусловно, заслуживает дальнейших исследований [60].

На сегодняшний день можно предположить, что *COVID-19* является уникальной моделью для изучения ги-

перферритинемического синдрома. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли нарушенного метаболизма железа при аутовоспалительных, аутоиммунных заболеваниях, тяжелых вирусных инфекциях и ассоциированного с ними

гипервоспалительного синдрома. Эти данные, вероятно, могли бы способствовать разработке новых терапевтических подходов к лечению различных состояний, связанных с повышенной концентрацией ферритина в сыворотке крови.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Chen Z, Xu W, Ma W, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2021 Aug;519:172-82. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.022
- Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Jul 31;1275(3):161-203. doi: 10.1016/0005-2728(96)00022-9.
- Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia – A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021 May 7;10(9):2008. doi: 10.3390/jcm10092008
- Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002 May 15; 99(10):3505-16. doi: 10.1182/blood.v99.10.3505
- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018 May;181(3):331-40. doi: 10.1111/bjh.15166
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8): 760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
- Ghosh S, Hevi S, Chuck SL. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6): 2369-76. doi: 10.1182/blood-2003-09-3050
- Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica*. 2009 Mar;94(3):335-9. doi: 10.3324/haematol.2008.000125
- Truman-Rosentsvit M, Berenbaum D, Spektor L, et al. Ferritin is secreted via 2 distinct nonclassical vesicular pathways. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):342-52. doi: 10.1182/blood-2017-02-768580
- Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008 Feb-Mar; 30(1-2):84-9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003
- Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020 Jul 22;10(1): 12232. doi: 10.1038/s41598-020-69031-w
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jul;16(7):407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
- Serra M, Longo F, Roetto A, et al. A child with hyperferritinemia: Case report. *Ital J Pediatr*. 2011 May 12;37:20. doi: 10.1186/1824-7288-37-20.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009 May;23(3):95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001. Epub 2008 Oct 2.
- Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol*. 2012 May-Jun;11(3):294-300.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):83-4.
- Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):23-30. doi: 10.1007/s12016-011-8264-0
- Da Costa R, Szyper-Kravitz M, Szekanez Z, et al. Ferritin and prolactin levels in multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2011 Feb; 13(2):91-5.
- Agmon-Levin N, Rosbrijo C, Katz BS, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1327-35. doi: 10.1177/0961203313504633
- Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A, et al. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2014 Nov;60(11): 1419-28. doi: 10.1373/clinchem.2014.229013
- Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, et al. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Nov;12(6):e233-6. doi: 10.1097/PCC.0b013e31820abca8
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
- Gymez-Pastora J, Weigand 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 Oct;509:249-51. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.033
- Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug 22;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
- Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to Alleviate the Storm. *Front Immunol*. 2020 May 28;11:1130. doi: 10.3389/fimmu.2020.01130
- Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020 Feb;22(1): 29-44. doi: 10.1007/s40272-019-00367-1
- Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. *Eur J Rheumatol*. 2019 Dec 3; 7(Suppl 1):1-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19150
- Ravelli A, Davm S, Minoia F, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):927-41. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010
- Ravelli A, Minoia F, Davm S, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, the Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3): 481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep;70(9):1412-5. doi: 10.1002/acr.23482. Epub 2018 Jul 5.
- Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activa-

- tion Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):409-19. doi: 10.1002/acr.23277
32. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Jan 10;18(1):2. doi: 10.1186/s12969-020-0399-1
33. Allen CE, Yu X, Kozinets CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jun;50(6):1227-35. doi: 10.1002/pbc.21423.
34. Elouseily EMA, Minoia F, Crayne CB, et al. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Jul 13;1(6):345-9. doi: 10.1002/acr2.11048. eCollection 2019 Aug.
35. Gorelik M, Fall N, Altaye M, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1191-9. doi: 10.3899/jrheum.121131. Epub 2013 May 15.
36. Kong XD, Xu D, Zhang W, et al. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol*. 2010 Sep;29(9):1015-9. doi: 10.1007/s10067-010-1516-1
37. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRC) cohort. *PLoS One*. 2020 Jul 9;15(7):e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326. eCollection 2020.
38. Maranini B, Ciancio G, Govoni M. Adult-Onset Still's Disease: Novel Biomarkers of Specific Subsets, Disease Activity, and Relapsing Forms. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 11;22(24):13320. doi: 10.3390/ijms222413320.
39. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, et al. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):858-64. doi: 10.1080/14397595.2017.1422231. Epub 2018 Jan 11.
40. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):661-8. doi: 10.1007/s10067-020-05266-2
41. Cervera R, Font J, Gyme-Puerta JA, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1205-9. doi: 10.1136/ard.2004.025759.
42. Rodriguez-Pinty I, Moitinho M, Santacreu I, et al; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010
43. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2
44. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1208623
45. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
46. Kernan KF, Ghaloul-Gonzalez L, Shakoory B, et al. Adults with septic shock and extreme hyperferritinemia exhibit pathogenic immune variation. *Genes Immun*. 2019 Jul;20(6):520-6. doi: 10.1038/s41435-018-0030-3. Epub 2018 Jul 6.
47. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007 Dec;96(12):1829-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00564.x
48. Ghosh S, Baranwal AK, Bhatia P, Nallasamy K. Suspecting Hyperferritinemic Sepsis in Iron-Deficient Population: Do We Need a Lower Plasma Ferritin Threshold? *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Jul;19(7):e367-e373. doi: 10.1097/PCC.0000000000001584
49. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network Investigators. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Feb;18(2):143-50. doi: 10.1097/PCC.0000000000001029
50. 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 Oct;34(10):e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
51. Mahat RK, Panda S, Rathore V, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 Jul-Sep;11:100727. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100727
52. Zhao Y, Yin L, Patel J, et al. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4358-69. doi: 10.1002/jmv.26951
53. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
54. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1143-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479
55. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al; REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
56. Bats ML, Rucheton B, Fleur T, et al. Covichem: A biochemical severity risk score of COVID-19 upon hospital admission. *PLoS One*. 2021 May 6;16(5):e0250956. doi: 10.1371/journal.pone.0250956
57. Guan X, Zhang B, Fu M, et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):257-66. doi: 10.1080/07853890.2020.1868564
58. Kar S, Chawla R, Haranath SP, et al. Multivariable mortality risk prediction using machine learning for COVID-19 patients at admission (AICOVID). *Sci Rep*. 2021 Jun 17;11(1):12801. doi: 10.1038/s41598-021-92146-7
59. 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 Oct 21;21(1):276. doi: 10.1186/s12931-020-01546-2
60. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-83. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004. Epub 2021 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.02.2022/30.03.2022/1.04.2022

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>