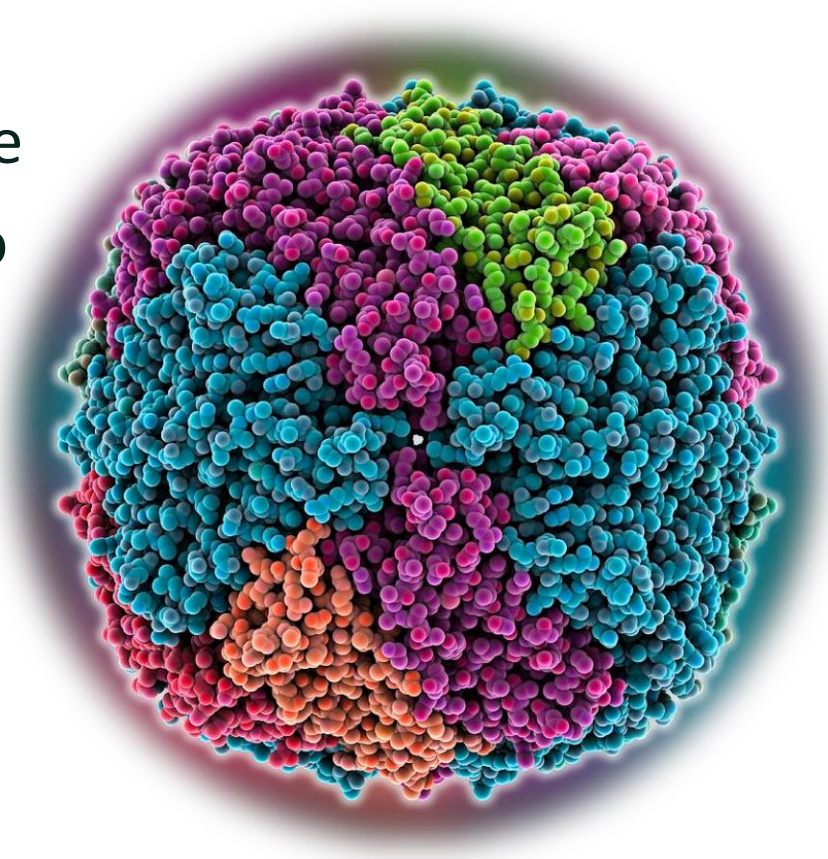


# Ферритин как маркер воспаления при коронавирусной инфекции

Черныш Наталия Юрьевна,  
к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

# Ферритин

- железосодержащий белок
- белок, ответственен за усвоение железа в организме
- связывает свободные ионы железа, нейтрализуя его токсичные свойства и повышая растворимость
- воспринимается исключительно как маркер содержания железа, используется для диагностики железодефицитных состояний
- повышение ферритина часто интерпретируется исключительно как признак перегрузки железа и различных форм гемохроматоза
- «нормальные» значения исключают диагноз ЖДА.

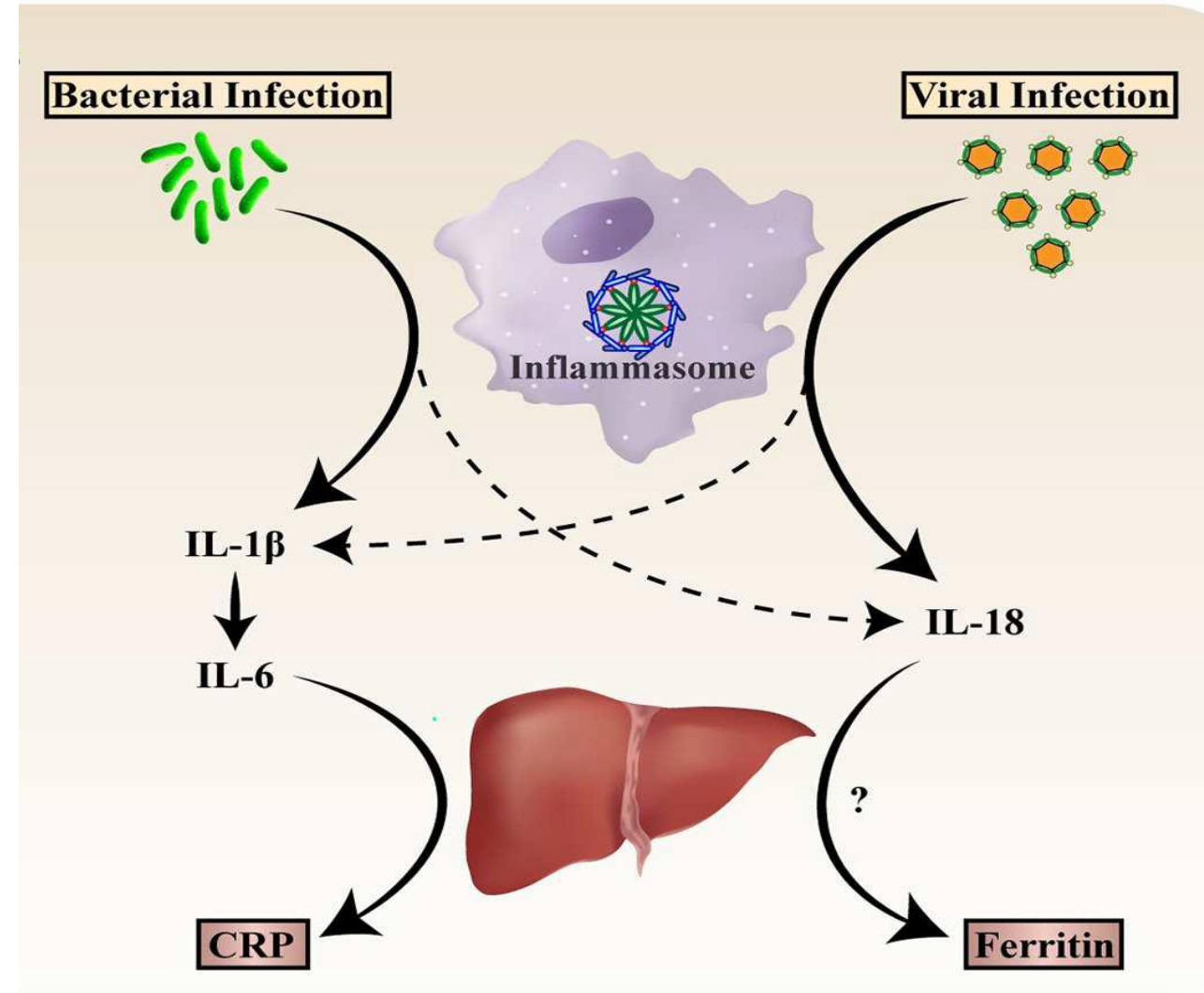


# Ферритин сыворотки

- Широко используется в клинической медицине, главным образом, как индикатор запасов железа и воспаления.
- Строение:
  - белковая оболочка - апоферритин
  - ядро, содержит около 2500 ионов  $Fe^{3+}$  (в изоформах - кислых тяжелых H-субъединицах и слабоосновных легких L-субъединицах)
  - основные изоферритины L - отвечают за функцию накопления железа в организме и чаще всего обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге
  - кислые изоферритины H - встречаются в миокарде, плаценте и опухолевых тканях, и в меньшей концентрации в органах-депо
- Тяжелая и легкая цепи ферритина - цитозольные белки, состоящие из 24 субъединиц, «охраняющих» внутриклеточное железо.
- Секреция эффективно и быстро блокируется сывороточными факторами - это регулируемый, а не стохастический процесс.

# Белки острой фазы -

- Белки (С-реактивный белок, фибриноген, **ферритин**, сывороточный амилоид и т.д.), вырабатываемые гепатоцитами при тяжелых острых процессах. Их синтез усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов - ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ1, TNF.
- Циркулирующий ферритин также может иметь паракринные эффекты.



IL-1 $\beta$ /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct  
Inflammatory Programs in Infections

Jeroen Slaats, Jaap ten Oever, Frank L. van de Veerdonk, Mihai G. Netea  
PLOS Pathogens | DOI:10.1371/journal.ppat.1005973 December 15, 2016

# Ферритин при вирусных инфекциях

- В отличие от многих бактериальных инфекций, вирусные инфекции обычно характеризуются повышенной уровни провоспалительного цитокина IL-18 в плазме вместе с повышенными концентрациями ферритина в крови. У здоровых взрослых IL-18 циркулирует в относительно низких концентрациях, менее более 200 пг/мл, тогда как концентрации циркулирующего ферритина обычно находятся в диапазоне 120 мкг/л.
- При инфицировании вирусом Эпштейн-Барр концентрация IL-18 в плазме может превышать 1000 пг/мл, а медиана ферритина достигает 431 мкг/л<sup>[1]</sup>
- Гепатит В и С резко увеличиваются IL-18 и ферритин<sup>[2]</sup>
- При ВИЧ – инфекции прогрессирование заболеваая связано с повышенным уровнем ферритина, средний уровень составляет 487 мкг/л<sup>[3]</sup>.
- Наиболее заметное повышение уровня циркулирующего ферритина наблюдается у пациентов, страдающих лихорадкой денге со средним уровнем ферритина в плазме до 1264 мкг/л <sup>[4]</sup>

1. Van de Veerdonk FL, Wever PC, Hermans MH, Fijnheer R, Joosten LA, van der Meer JW, et al. IL-18 serum concentration is markedly elevated in acute EBV infection and can serve as a marker for disease severity. *The Journal of infectious diseases*. 2012; 206(2):197–201. doi: 10.1093/infdis/jis335 PMID: 22689912
2. Sharma A, Chakraborti A, Das A, Dhiman RK, Chawla Y. Elevation of interleukin-18 in chronic hepatitis C: implications for hepatitis C virus pathogenesis. *Immunology*. 2009; 128(1 Suppl):e514–22. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03021.x PMID: 19740312
3. Stylianou E, Bjerkeli V, Yndestad A, Heggelund L, Waehre T, Damas JK, et al. Raised serum levels of interleukin-18 is associated with disease progression and may contribute to virological treatment failure in HIV-1-infected patients. *Clinical and experimental immunology*. 2003; 132(3):462–6. doi: 10. 1046/j.1365-2249.2003.02179.x PMID: 12780693
4. Soundravally R, Agieshkumar B, Daisy M, Sherin J, Cleetus CC. Ferritin levels predict severe dengue. *Infection*. 2015; 43(1):13–9. doi: 10.1007/s15010-014-0683-4 PMID: 25354733

# Гиперферритинемические синдромы

- Общий термин включает четыре клинических состояния:
  - Синдром активации макрофагов (MAS),
  - Болезнь Стилла (AOSD),
  - Катастрофический антифосфолипидный синдром (CAPS),
  - Септический шок;
- Все они характеризуются высоким уровнем ферритина в сыворотке и цитокиновым штормом <sup>[1]</sup>
- В марте 2020 года ВОЗ объявила пандемией COVID-19, заболевание, связанное с новым коронавирусом, получившее название тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2).
- У пациентов с COVID-19 развивается тяжелая интерстициальная пневмония, которая может закончиться острым респираторным дистресс-синдромом и синдромом системного воспалительного ответа.
- Тяжелая форма COVID-19 имеет несколько общих клинических и лабораторных особенностей с четырьмя упомянутыми выше заболеваниями и в настоящее время входит в определение « гиперферритинемических синдромов » <sup>[2]</sup>

1. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G., D'Cruz D.P., Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. BMC Med. 2013;11:185

2. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. Autoimmun Rev. 2020;102538

#### 4. Лабораторная диагностика общая (дополнительная):


**Общий (клинический) анализ крови** с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.

**Биохимический анализ крови** - мочевины, креатинина, электролиты, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, альбумина, лактата, лактатдегидрогеназы, тропонина, **ферритина**.

**С-реактивный белок (СРБ)** является основным лабораторным маркером активности процесса в легких. Его повышение коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии

#### Прогностические лабораторные маркеры

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии. Концентрация СРБ увеличивалась у большинства пациентов, одновременно с увеличением интерлейкина-6 (ИЛ-6) и СОЭ в разной степени... Отмечено **увеличение острофазового белка ферритина** при неблагоприятном течении заболевания.



ВРЕМЕННЫЕ  
МЕТОДИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ (COVID-19)



### **Лабораторные признаки цитокинового шторма:**

лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, высокие уровни интерлейкина-6 (> 40 пг/мл), повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, **ферритина**, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови, значительное повышение уровня D-димера ...

### **При развитии ОРДС:**

каждые 48-72 часа до стойкого получения отрицательных уровней необходимо определять: ИЛ-6, D-димер, **ферритин**, фибриноген, С-реактивный белок, триглицериды, ЛДГ...

### **Лабораторные показатели прогрессирующего синдрома активации макрофагов:**

дву-трехростковая цитопения, **нарастание уровня ферритина**, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипонатремия, гипофибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, пролонгирование протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени...

### **Гипервоспаление при COVID-19 может манифестировать:**

цитопенией (тромбоцитопения и лимфопения), коагулопатией (тромбоцитопения, гипофибриногенемия и повышение D-димера крови), повреждением тканей/гепатитом (повышение уровня ЛДГ и аминотрансфераз сыворотки крови) и активацией макрофагов/гепатоцитов (**повышение уровня ферритина сыворотки крови**).



- Цель исследования - оценить ферритин как предиктор тяжелого течения COVID-19 у пациентов амбулаторного и стационарного звена

Исследование определения концентрации ферритина методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию с использованием наборов «ИФА-ферритин» производства компании «Алкор Био»

# Материалы и методы

В исследовании оценку ферритина проводили у 202 пациентов в возрасте от 19 до 91 года с подтвержденным диагнозом COVID-19

- первичное измерение ИХЛА ферритина для Cobas, Roche
- ИФА – ферритин «Алкор Био»
- Исследование проводилось на базе ГБУЗ ТО «ОКБ№1» г. Тюмень, заведующая КДЛ Сорокина Н.А.

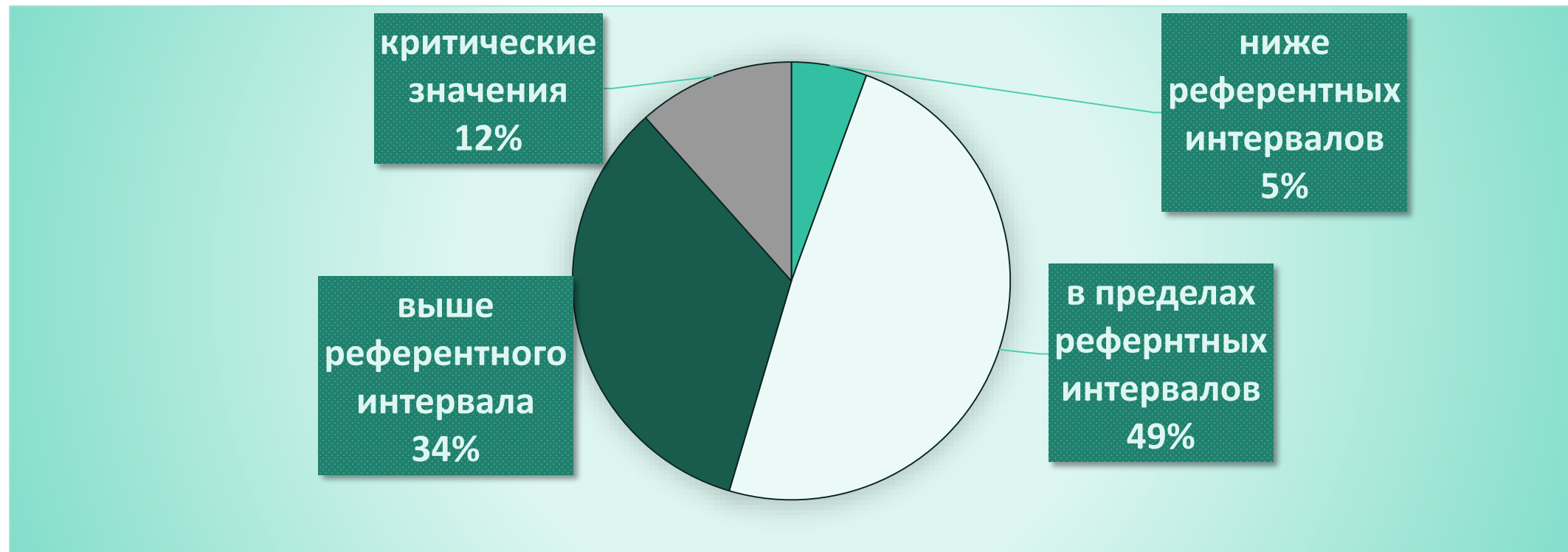
# Контрольные точки. Референтные интервалы

- Алкор Био

- мужчины 22–346 нг/мл,
- женщины 10–147 нг/мл.

- Cobas:

- мужчины 30-400 мкг/л
- женщины 15-150 мкг/л



## Результаты исследования

Ниже референтного интервала:

13, 7 ( 2,2 – 20) мкг/мл ,

В пределах референтного интервала:

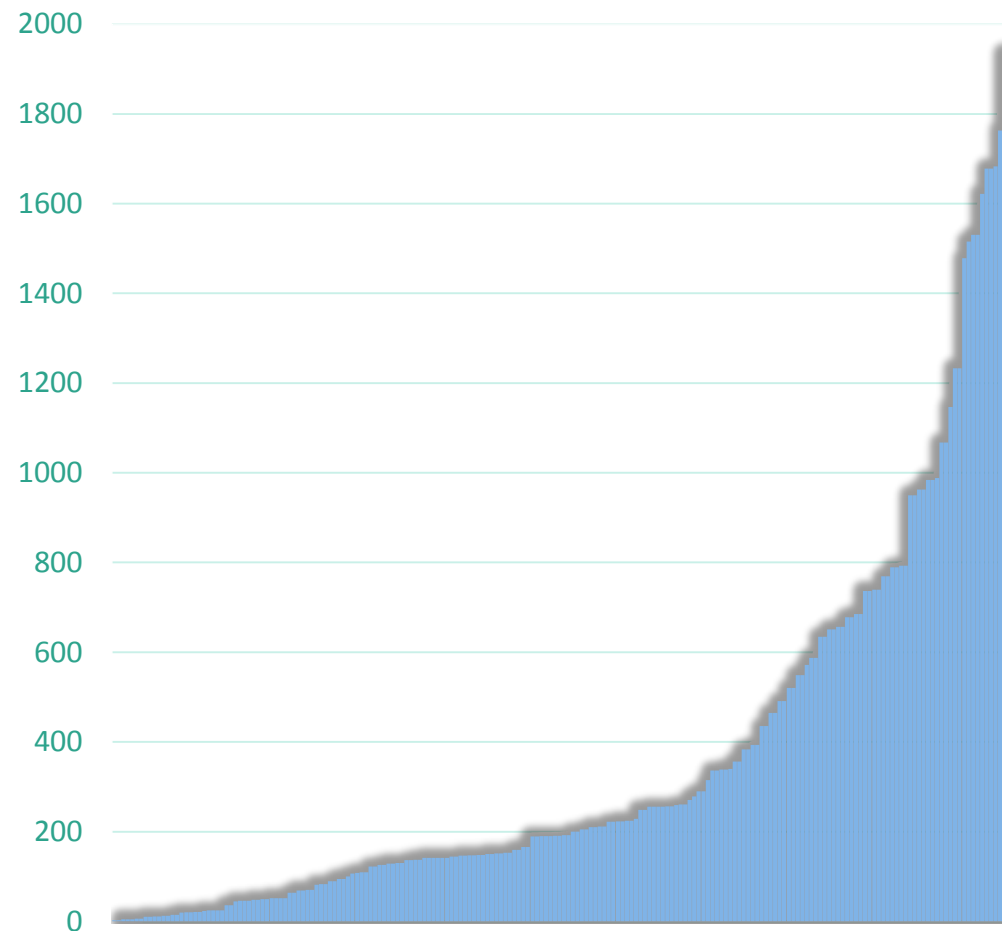
136,1 (20 – 400) мкг/мл

выше референтного интервала:

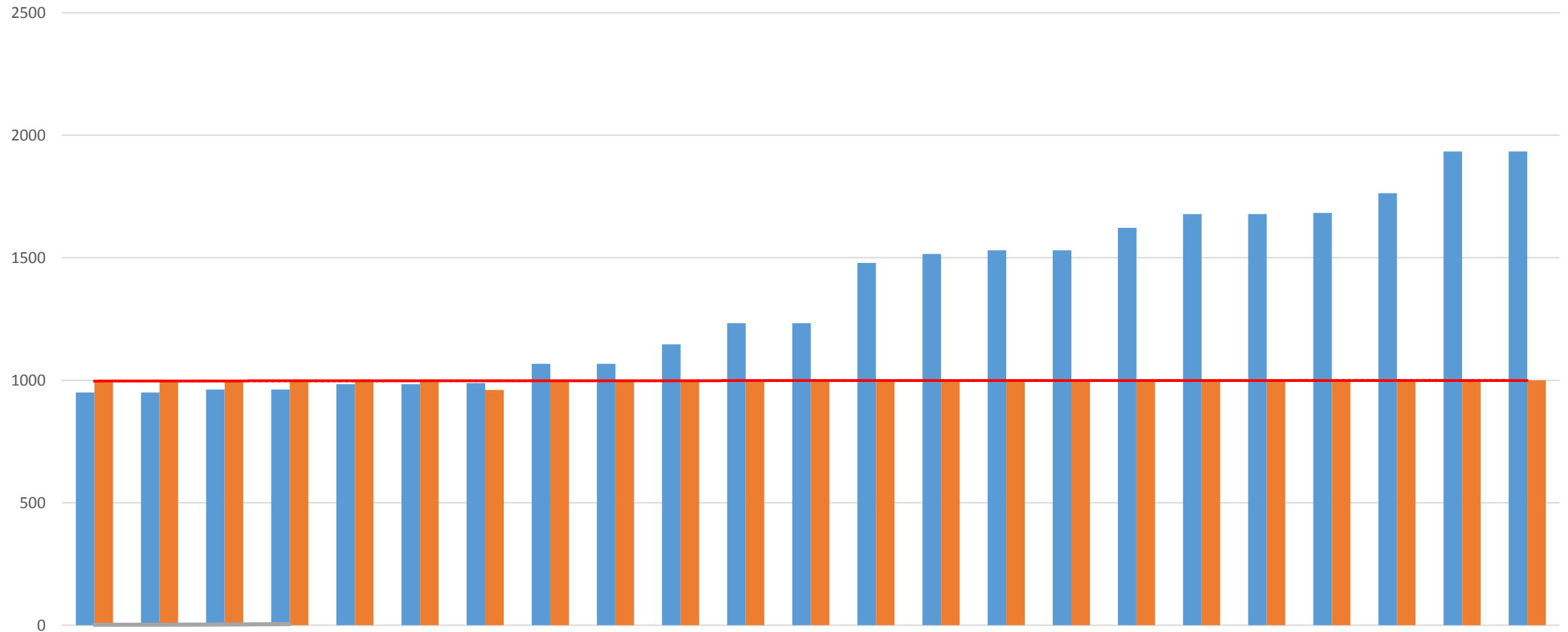
527 (400 – 1933) мкг/мл

Критические критерии:

1342 (950 – 1933) мкг/мл



# Распределение критических значений 26 пациентов 12,87%



# Клинический пример

- Пациент М. 59 лет
  - Госпитализация в июне 2020
  - Амбулаторно:
    - лейкопения,
    - лимфопения,
    - СРБ – 100 мг/л,
    - Ферритин - 128 мкг/л
- Пациент Ж. 58 лет
  - Госпитализация в июне 2020
  - Амбулаторно:
    - лейкоциты норма,
    - лимфопения,
    - СРБ – 120 мг/л,
    - Ферритин - 321 мкг/л

# Пациент Ж. 58 лет , переведена в реанимационное отделение

12/05/2020 12:09:14				
Test	Result	Flags	Previous	Days
WBC	11.1	H		
RBC	3.44	L		
HGB	110	L		
HCT	0.320	L		
MCV	93.1	H		
MCH	31.9	H		
MCHC	343			
RDW	12.9			
RDW-SD	42.4			
PLT	139	R L		
MPV	8.6	R		

12/05/2020 12:09:14				
Test	Result	Flags	Previous	Days
@LHD	0.021			
@MAF	10.2			
@PCT	0.120	R		
@PDW	20.1	R		

12/05/2020 12:09:14				
Test	Result	Flags	Previous	Days
NE	89.7	H		
LY	6.7	L		
MO	2.8			
EO	0.6			
BA	0.2			
NE#	10.0	H		
LY#	0.7	L		
MO#	0.3			
EO#	0.1			
BA#	0.0			
NRBC	0.1			
NRBC#	0.01			

12/05/2020 12:09:14				
Test	Result	Flags	Previous	Days
@EGC	0.5			
@EGC#	0.1			

Показатель	Результат	Ед.Измерения	Реф.Значение
Анализатор биохимический Coulter AU-480			
CRPLX (С - реактивный белок)	120,99*	мг/л	0 - 5
FERR2 (Ферритин)	1110,2*	мкг/л	10 - 120

Благодарю за внимание