

ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Григорчук И.П.

2-ая кафедра внутренних болезней в УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Тяжелые формы инфекции COVID-19 имеют ряд общих клинических и лабораторных черт с заболеваниями, объединяемыми термином «гиперферритинемический синдром» (ГФС): синдромом активации макрофагов (САМ), синдромом Стилла у взрослых (ССУВ), катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и септическим шоком. Системная воспалительная реакция при инфекции COVID-19 и ГФС характеризуется высокими уровнями ферритина и цитокинов («цитокиновым штормом») с развитием гипервоспаления, что приводит к полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходам. Общие черты САМ/ССУВ/КАФС/септического шока и инфекции COVID-19 дают основание отнести инфекцию COVID-19 к спектру заболеваний ГФС [1].

Заболевания, объединяемые «под зонтом» ГФС, имеют много схожих клинических и лабораторных черт, что может указывать и на общие патогенетические механизмы, среди которых, возможно, и гиперферритинемия.

САМ представляет собой приобретенную форму гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, ассоциированную с аутоиммунными заболеваниями (ювенильным идиопатическим артритом, ССУВ, системной красной волчанкой, реже – со спондилоартритами и васкулитами). Основной механизм патогенеза – это дефект цитолитической активности лимфоцитов – натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к избыточной стимуляции иммунной системы, массивной гиперсекреции провоспалительных цитокинов. Цитокиновый шторм способствует дальнейшей активации макрофагов, что вызывает гемофагоцитоз и полиорганную дисфункцию. Типичными клиническими чертами САМ являются высокая лихорадка, быстрая потеря массы тела, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, симптомы дисфункции ЦНС, проявления геморрагического синдрома. Характерные лабораторные черты патологии, помимо гиперферритинемии – панцитопения, лабораторные проявления синдрома внутрисосудистого свертывания крови, в первую очередь,

снижение уровня фибриногена, биохимические синдромы цитолиза и холестаза.

ССУВ – системное полигенное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, нередко ассоциированное с САМ. Центральным звеном патогенеза ССУВ является выраженная активация клеток неспецифического иммунитета, следствием которой является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) -1, ИЛ-6 и ИЛ-18. Основные проявления патологии - фебрильная лихорадка (39°C и выше), эфемерная макулопапулезная сыпь, артралгия или артрит, фарингит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты. Лабораторные изменения включают нейтрофильный лейкоцитоз ($>15 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ, СРБ и особенно значимо повышение ферритина крови, отсутствие повышения уровней ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

КАФС является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома и характеризуется быстрым развитием на фоне высоких титров антифосфолипидных антител (АФА) множественного тромбоза органов и тканей, приводящего к полиорганной недостаточности. Наиболее частыми триггерами клинической манифестации заболевания является инфекция, травмы, лекарственная терапия, осложнения беременности и родов, новообразования. Воздействия триггера приводит к гиперпродукции цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют фактор некроза опухолей (ФНО) α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Клинические проявления заболевания зависят от вовлеченного в патологический процесс органа или ткани, а также от распространенности тромбоза. Наиболее часто поражаются почки (нефропатия с тяжелой гипертензией и почечной недостаточностью), легкие (острый респираторный дистресс-синдром и тромбоэмболия легочной артерии), ЦНС (гипертоническая и/или ишемическая энцефалопатия, инфаркты мозга, транзиторные ишемические атаки, судороги и нарушение сознания), сердце (инфаркты миокарда, тромботическое поражение клапанов), кожа (сетчатое ливедо, некрозы кожи). АФА, как правило, встречаются в высоких титрах, чаще волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам. Характерно также развитие тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии. Очень высокий уровень ферритина в крови ($>1000 \text{нг/мл}$) встречается у 71% пациентов с КАФС.

Септический шок представляет собой угрожающее жизни осложнение тяжелых инфекционных заболеваний, характеризующееся развитием выраженной гипотензии, нарушением перфузии тканей, клеточной

дисфункцией и полиорганной недостаточностью. Про- и противовоспалительная гиперцитокинемия играет ведущую роль в патофизиологии септического шока, являясь причиной дисрегуляции иммунной и коагуляционной систем, воспалительного ответа. Имеются данные о том, что у пациентов с септическим шоком уровни ферритина ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

В текущей клинической практике общими направлениями лечения заболеваний, сопровождающихся значительным повышением уровня ферритина в крови, является использование глюкокортикостероидных гормонов (ГКС), внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), методов экстракорпоральной детоксикации (плазмафереза). Возможно их применение в виде моно- или комбинированной терапии, дополнение лечения другими методами и лекарственными препаратами, важными для терапии отдельных нозологий.

Противовоспалительный эффект ГКС связан с их способностью подавлять активность иммунных факторов транскрипции, в частности, NF-κB. Кроме того ГКС обладают цитотоксичностью в отношении лимфоцитов, ингибируют экспрессию ими цитокинов и дифференцировку дендритных клеток. Схемы применения и эффективность ГКС при различных заболеваниях, отнесенных к ГФС, различаются. Тогда как при САМ использование высоких доз ГКС часто дает хороший клинический эффект, у пациентов с ССУВ это лечение оказывается эффективным только в 2/3 случаях. При КАФС ГКС назначаются всем пациентам при отсутствии абсолютных противопоказаний и с осторожностью лишь в случаях триггерной инфекции. Результаты использования ГКС у пациентов с септическим шоком противоречивы: ряд авторов сообщает об успешном применении этой терапии, однако крупные исследования и метаанализы не подтверждают эти данные.

Прямой антиоксидантный эффект, равно как и непрямо иммуномодулирующее действие, являются основой применения ВВИГ в лечении жизнеугрожающих инфекций и гипервоспалительных синдромов. ВВИГ могут работать как цитокин- и патогенспецифические антитела, возможно включая и антитела к ферритину. ВВИГ препятствуют освобождению провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками. ВВИГ – важный компонент лечения САМ, ССУВ и КАФС. Как препараты второй линии ВВИГ рекомендованы в терапии септического шока.

Следствием применения плазмафереза – одного из методов экстракорпоральной детоксикации – является удаление из крови токсинов и

иммуноактивных молекул, в том числе и ферритина. Плазмаферез с успехом применяется в лечении всех четырех нозологий, отнесенных к ГФС.

Помимо общих подходов имеются и существенные различия в терапии САМ, ССУВ, КАФС и септического шока. Так, основой лечения септического шока, безусловно, является рациональная противомикробная терапия. Важное значение в ведении пациентов с КАФС отводится использованию антикоагулянтов. При САМ и ССУВ значимым для улучшения прогноза и результатов лечения представляется включение в комплексную терапию цитостатиков и препаратов биологической терапии (ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1).

В целом, уже имеющиеся данные об эффективности и безопасности терапии заболеваний, отнесенных к ГФС, могут помочь в разработке рациональной тактики ведения пациентов с другими болезнями, в основе патогенеза которых значимую роль играет гиперферритинемия [2].

Литература

1. 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 May 5:102573.
2. 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 Medicine* 2013, 11:185.