

ARTICOL DE CERCETARE

Rolul feritinei în determinarea gradului de severitate al pacienților critici, suferinzi de COVID-19, plasați în Unitățile de Terapie Intensivă

Emil Ceban^{1†}, Victor Cojocaru^{1*}, Dinu Condrea^{2†},
Sergiu Ursul^{1†}, Doriană Cojocaru^{1†}, Andrei Uncuța^{2†},
Corina Gutium^{2†}, Victoria Rusu^{1†}, Mihail Todiraș^{1†}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;
²Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.05.2020
Data acceptării spre publicare: 30.05.2020

Autor corespondent:

Victor Cojocaru, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: cojocaruv@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscut rolul feritinei în corelarea cu gradul de severitate a pacienților cu COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Nivelul feritinemiei corelează cu severitatea stării pacientului COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Nivelele serice ale feritinei par să coreleze cu severitatea stării pacienților COVID-19, fapt ce o poate face candidat pentru rolul de biomarker.

Rezumat

Introducere. Pandemia de Coronavirus 2019 (COVID-19), cauza sindromului respirator acut sever coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) indus, continuă să reprezinte o amenințare uriașă pentru sănătatea publică mondială. Există dovezi că feritina este un marker-cheie în determinarea afectării celulare, dar rolul său potențial în infecția cu Coronavirus 2019 (COVID-19) nu este elucidat suficient. Scopul nostru a fost să evaluăm dacă hiperferitinemia poate fi un marker al prognosticului negativ la pacienții gravi cu infecție COVID-19.

RESEARCH ARTICLE

The role of ferritin in determining the severity of critical patients with COVID-19 admitted in Intensive Care Units

Emil Ceban^{1†}, Victor Cojocaru^{1*}, Dinu Condrea^{2†},
Sergiu Ursul^{1†}, Doriană Cojocaru^{1†}, Andrei Uncuța^{2†},
Corina Gutium^{2†}, Victoria Rusu^{1†}, Mihail Todiraș^{1†}

¹Chair of anesthesiology and reanimatology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.
²Clinical Republican Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript submitted on: 25.05.2020
Accepted for publication on: 30.05.2020

Corresponding author:

Victor Cojocaru, PhD, univ. prof.
Chair of anesthesiology and reanimatology no. 2
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: cojocaruv@mail.ru

What is not known yet, about the topic

The role of ferritin in correlation with the severity of COVID-19 patients is unknown.

Research hypothesis

The level of blood ferritin correlates with the COVID-19 patient's severity.

Article's added novelty on this scientific topic

Serum ferritin levels appear to correlate with the severity of COVID-19 patients, which may make them a candidate for the role of biomarker.

Abstract

Introduction. The pandemic of Coronavirus 2019 disease, the cause of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) induced, continues to pose a huge threat to global public health. There is evidence that ferritin is a key marker in determining cell damage, but its potential role in COVID-19 infection is not sufficiently elucidated. Our aim was to evaluate whether hyper ferritinemia may be a marker of the negative prognosis in severe patients with COVID-19 infection.

Material și metode. Studiul a inclus 106 pacienți adulți, de ambele genuri, cu vârsta cuprinsă între 29 și 88 de ani (vârsta medie 63,6±12,6 ani), diagnosticați cu COVID-19. Nivelurile de feritină serică au fost măsurate la momentul diagnosticului, folosind tehnica de chemiluminiscență. Monitoringul pacienților a inclus: evaluarea statutului neurologic (oximetria cerebrală, gradul de afectare a cunoștinței, alte semne clinice și paraclinice), sistemul respirator (SpO_2 , FiO_2 , indicele oxigenării, bucla respiratorie, radiografia cutiei toracice, CT pulmonar etc.), statutul hemodinamic (PiCCO, monitorizarea invazivă și non-invazivă, ECG, ECO Doppler), echilibrele gazos, acido-bazic și electrolitic, analize biologice ale sângelui (ureea, creatinina, glicemia, coagulograma, ALT, AST, bilirubina), analiza generală a urinei etc., proteina C reactivă, lactat dehidrogenaza, acidul lactic și feritina serică.

Rezultate. Feritina serică a avut valori crescute la 102 (96,23%) pacienți. Din cei 17 bolnavi care aveau feritina serică la valori moderate, ARDS faza I s-a înregistrat la 10 (52,82%) pacienți, ARDS faza II – la 5 (52,82%) și ARDS faza III – la 2 (11,77%) bolnavi. La pacienții cu valorile feritinei severe, ARDS faza I s-a constatat la 19 (43,18%) pacienți, ARDS faza II și III – la câte 16 (31,37%) bolnavi. La bolnavii cu valorile feritinei critice, ARDS faza I nu s-a înregistrat, ARDS faza II a fost determinat la 14 (41,18%) și faza III – la 20 (51,82%) de bolnavi. La cei 15 pacienți monitorizați prin PiCCO, a fost stabilită creșterea indicelui ELWI de 2-3 ori. La un ELWI peste 18 ml/kg nu au fost supraviețuitori. Menționăm că la cei decedați, valorile feritinei serice au avut un nivel critic.

Concluzii. Feritina serică este un marker important în determinarea severității și a riscului crescut de dezvoltare a MODS-ului la pacienții cu COVID-19.

Cuvinte cheie: COVID-19, feritină, ARDS, lactatacidemie, grad de severitate.

Introducere

Pandemia bolii COVID-19, care cauzează sindromul respirator acut sever coronavirus SARS-CoV-2 indus, continuă să reprezinte o amenințare uriașă pentru sănătatea publică mondială. Spectrul clinic larg al infecției cu SARS-CoV-2 variază de la evoluție asimptomatică, usoară, până la pneumonie virală severă, cu insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), complicații la distanță de organul primar afectat, unele severe, inclusiv, decesul [1, 2, 3, 7, 9, 10, 15].

Cauza plasării majorității pacienților suferinzi de COVID-19 în unitățile de terapie intensivă este ARDS. ARDS este o patologie severă, cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare și insuficiență respiratorie acută [9]. Hipoxia tisulară, cauzată de ARDS, este principala cauză de declanșare a complicației COVID-19 la distanță de organul primar afectat, plămânii. În unitățile de terapie intensivă (UTI) se atestă și celelalte complicații provocate de hipoxia tisulară severă: sindromul CID, disfuncție hepatică acută, insuficiență renală acută etc., finalul fiind șocul care induce sindromul disfuncției

Material and methods. The study included 106 adult patients, aged 29 and 88 years (mean age 63.6±12.6 years), diagnosed with COVID-19. Serum ferritin levels were measured at the time of diagnosis using a chemiluminescence technique. Patient monitoring included: assessment of neurological status (brain oximetry, knowledge impairment, other clinical and paraclinical signs), respiratory system (SpO_2 , FiO_2 , respiratory rate, oxygenation index, respiratory loop, chest x-ray, pulmonary CT etc.), hemodynamic status (PiCCO, invasive and non-invasive monitoring, ECG, echo-Doppler), gas, acid-base and electrolyte balances, biological blood tests (urea, creatinine, blood glucose, coagulation tests, ALT, AST, bilirubin), general urinalysis, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, lactic acid and serum ferritin.

Results. Serum ferritin had increased values in 102 (96.23%). In 17 patients with moderate ferritin values, phase I ARDS was recorded in 10 (52.82%), phase II ARDS in 5 (52.82%) and phase III ARDS in 2 (11.77%) patients. In patients with severe ferritin values, phase I ARDS was found in 19 (43.18%), phase II and III ARDS in 16 (31.37%) patients. In patients with critical ferritin values, phase I ARDS was not recorded, phase II ARDS was determined in 14 (41.18%) and phase III in 20 (51.82%) patients. In the 15 patients monitored by PiCCO, we determined the increase of the ELWI index for 2-3 times. At ELWI values over 18 ml/kg, there were no survivors. We mention that in those who died, the ferritin had a critical level.

Conclusions. Serum ferritin is an important marker in determining the severity and increased risk of developing MODS in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, ferritin, ARDS, lactic acidemia, disease severity.

Introduction

The COVID-19 disease pandemic, which causes severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2-induced, continues to pose a huge threat to global public health. The broad clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection ranges from mild, asymptomatic to severe viral pneumonia with respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), distant complications of the affected primary organ, some of them severe, including death [1, 2, 3, 7, 9, 10, 15].

The cause of most COVID-19 patients being placed in intensive care units is ARDS. ARDS is a severe pathology with a unitary morphopathological clinical picture, which is characterized by fulminate evolution, hypoxemia, decreased lung compliance, the presence of pulmonary infiltrates and acute respiratory failure [9]. Tissue hypoxia caused by ARDS is the main cause of COVID-19 complication at the distance from the affected primary organ, the lungs. In the intensive care units (ICUs) other complications caused by severe tissue hypoxia are also attested: CID syndrome, acute liver dysfunction, acute renal failure etc., the end being the shock that induces multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [5, 6, 7, 20]. One of

multiple de organ (MODS) [5, 6, 7, 20]. Una din misiunile de bază ale intensiviştilor este stabilirea gradului obiectiv de severitate a stării pacientului, multiplele măsuri de monitoring și terapie intensivă.

Studiile recente au subliniat prezența frecventă la pacienții cu COVID-19 a mai multor markeri ai procesului inflamator: proteina C reactivă serică (CRP), lactat dehidrogenaza, rata de sedimentare a eritrocitelor (ESR) etc. [2, 4, 13]. În cazuri severe, se atestă o avalanșă masivă de citokine (IL-1, IL-6, IL-17 etc.), asociată cu niveluri sporite ale feritinei serice care, în mare parte, prezintă o imagine clinică similară cu cea a sindromului de activare a macrofagelor [4, 11, 12, 14, 16].

Feritina serică este un complex globular proteic, care provine din celulele deteriorate, fiind considerată un marker al afectării celulare. Fiind stocată, preponderent, în celulele sistemului reticuloendotelial, nivelul ei seric reflectă și starea morfo-funcțională a stratului endotelial, care este responsabil de menținerea homeostazei circulatorii. Acest fenomen argumentează importanța evaluării feritinei în COVID-19 deoarece, cu certitudine, poate fi declarat că hipoxia severă, anoxia, deteriorează structura celulară [8].

Toate încercările de a estima gradul de severitate, prognosticul și letalitatea predictivă a pacienților cu COVID-19 plasați în terapia intensivă, utilizând scorurile APACHE II, MODS, SOFA etc., nu au avut rezultatul scontat, deoarece scorurile calculate sunt foarte mici și nu reflectă realitatea severității procesului patologic.

În situația excepțională, stabilirea gradului de severitate al pacienților cu COVID-19 este absolut necesară, deoarece va ajuta în luarea deciziilor referitor la gestionarea forțelor, mijloacelor și manevrelor, precum și eficientizarea volumului de lucru și succesiunii efectuării măsurilor de terapie intensivă.

Alți autori consideră că, coronavirusul atacă hemoglobina, determinând disocierea hemului în fier și porfirină, iar apoi proteinele virale captează porfirina. Prin urmare, conținutul de oxihemoglobină scade, iar organismul va acumula o cantitate mare de ioni de fier dăunători, care vor iniția procese inflamatorii, inclusiv, la nivelul țesutului pulmonar. Din această cauză, celulele produc cantități mari de feritină serică pentru a lega ioni liberi de fier, diminuând, astfel, leziunile inflamatorii [3].

În acest context, scopul lucrării a fost estimarea rolului valorilor feritinei în plasma pacienților cu forme severe de COVID-19, plasați în unitățile de terapie intensivă, în estimarea gradului de severitate a evoluției maladiei, pronosticului și letalității predictive.

Material și metode

Studiul a inclus 106 pacienți adulți, de ambele genuri, cu vârsta cuprinsă între 29 și 88 de ani (vârsta medie 63,6±12,6 ani), diagnosticați cu COVID-19 și spitalizați în Clinica ATI a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (perioada 07 martie – 04 mai 2020). Referința standard pentru diagnostic, clasificare clinică și tratament COVID-19 a fost elaborată conform Ghidului practic „Managementul complicațiilor severe, cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19)”.

Nivelurile de feritină serică au fost măsurate la momentul

the basic missions of ICU doctors is to establish the degree of severity of the patient's condition, multiple monitoring measurements and intensive care treatment.

Recent studies have highlighted the frequent presence in patients with COVID-19 of several markers of the inflammatory process: serum C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase, erythrocyte sedimentation rate (ESR) etc. [2, 4, 13]. In severe cases, there is a massive avalanche of cytokines (IL-1, IL-6, IL-17 etc.), associated with elevated serum ferritin levels, which largely show a clinical picture similar to that of activation of macrophages [4, 11, 12, 14, 16].

Serum ferritin is a globular protein complex that comes from damaged cells, considered a marker of cell damage. Being stored mainly in the cells of the reticuloendothelial system, its serum level also reflects the morpho-functional state of the endothelial layer, which is responsible for maintaining circulatory homeostasis. This phenomenon argues the importance of evaluating ferritin in COVID-19, because it can certainly be stated that severe hypoxia, anoxia, damages the cell structure [8].

All our attempts to establish the severity, prognosis and predictive lethality of COVID 19 patients placed in intensive care, using APACHE II, MODS scores. SOFA etc., did not have the expected result, because the calculated scores are very low and do not reflect the real severity of the pathological process.

In this exceptional state, determining the severity of patients with COVID 19 is absolutely necessary, as it will help in making decisions regarding the management of forces, means and maneuvers, as well as streamlining the workload and the sequence of intensive care measures.

Other authors believe that the coronavirus attacks hemoglobin, causing the hem to dissociate into iron and porphyrin, and then viral proteins capture porphyrin. Therefore, the content of oxyhemoglobin decreases and the body will accumulate a large amount of harmful iron ions, which will initiate inflammatory processes, including in the lung tissue. Because of this, the cells produce large amounts of serum ferritin to bind free iron ions, thus reducing inflammatory lesions [3].

In this context, the purpose of the study was to estimate the role of ferritin values in the plasma of patients with severe forms of COVID-19, placed in intensive care units in the context of establishing the severity of disease progression, prognosis and predictive lethality.

Material and methods

This study included 106 adult patients, of both genders, aged 29 to 88 years (mean age 63.6±12.6 years), diagnosed and confirmed positive with COVID-19 that were hospitalized in the Anesthesiology and Intensive Care Clinic of the Clinical Republican Hospital “Timofei Moșneaga”, between March 7 and May 4, 2020. The standard reference for diagnosis, clinical classification and treatment COVID-19 was conducted according to the Practical Guidelines “Management of severe complications caused by coronavirus infection (COVID-19)”.

Serum ferritin levels were measured at diagnosis, us-

diagnosticului, folosind tehnica de chemiluminiscență (Immulate 2000, DPC/M'dlab; *Diagnostics Products Corp.*). Un indice de feritină (FI) a fost calculat folosind raportul dintre feritina observată și limita superioară normală pentru vârstă și sex. Pacienții cu feritinemie serică au fost repartizați în trei grupuri: cu feritinemie serică moderată (de la 300 ng/ml până la 1000 ng/ml la femei și de la 500 ng/ml până la 1000 ng/ml la bărbați), feritinemie serică severă (de la 1000 ng/ml până la 2000 ng/ml), feritinemie serică nivel critic (mai mari de 2000 ng/ml).

Monitoringul pacienților a inclus: evaluarea statutului neurologic (oximetria cerebrală, gradul de afectare a cunoștinței, alte semne clinice și paraclinice), sistemul respirator (SpO_2 , FiO_2 , indicele oxigenării, bucla respiratorie, radiografia cutiei toracice, CT pulmonar etc), statutul hemodinamic (PiCCO, monitorizarea invazivă și non-invazivă, ECG, ecocardiografia Doppler), echilibrele gazos, acido-bazic și electrolitic, analize biologice ale sângelui (ureea, creatinina, glicemia, coagulograma, ALT, AST, bilirubina), analiza generală a urinei etc., proteina C reactivă, lactat dehidrogenaza, acidul lactic și feritina serică.

Terapia intensivă a inclus: terapia antivirală și antibacteriană prin metoda de deescaladare, terapia respiratorie cu aplicarea oxigenoterapiei prin masca facială, aplicarea suportului ventilator cu presiune pozitivă la expir prin masca CPAP și ventilația mecanică prin sonda oro-traheală cu aplicarea diverselor regimuri ventilatorii, vitaminoterapia cu utilizarea vitaminelor C, B1, B6, B12, corticosteroizi (metilprednisolon), heparinoterapia (heparina nefracționată), componente și preparate sanguine (albumină umană, plasmă proaspăt congelată, plasma antistafilococică, plasmă convalescentă, eritrocite deleucocitizate), terapia eferentă (plasmaferenza izooncotică, izovolemică, afereză prin exfuzie de sânge cu restituirea de eritrocite deleucocitizate), insulinoterapia, protecția gastrică, terapia inovasotropă.

Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative. Statistică descriptivă.

Rezultate

Inițial, au fost studiate valorile feritinei serice la 106 pacienți gravi cu COVID-19, plasați în UTI, care au întrunit criteriile de internare. Feritina serică a avut valori crescute la 102 (96,23%) pacienți, dintre care, la 17 (16,67%) bolnavi – feritinemie serică moderată, la 51 (50,0%) – feritinemie serică severă și la 34 (33,33%) dintre ei – feritinemie serică critică, fiind statistic semnificativă diferența dintre valorile moderate și severe ($p < 0,001$) și cea critică ($p < 0,01$).

Este cunoscut faptul că cea mai frecventă și severă complicație a COVID-19 este ARDS, sindromul care prezintă o mare provocare terapeutică pentru intensivisti, prin evoluția fulminantă a insuficienței pulmonare, cu dereglări poliorganice și polisistemice, incidență înaltă a complicațiilor severe, costuri fabuloase de tratament, rezultate frecvent nefavorabile. În contextul determinării rolului valorilor feritinei în stabilirea severității procesului patologic la pacienți cu COVID-19, au fost cercetate valorile ei serice, în corelare cu fazele ARDS.

Din Tabelul 1 reiese că detresa respiratorie acută a fost pre-

ing the chemiluminescence technique (Immulate 2000, DPC/M'dlab; *Diagnostics Products Corp.*). A ferritin index (FI) was calculated using the ratio of observed ferritin to the normal upper limit for age and sex. Patients with serum ferritinemia were divided into three groups: moderate serum ferritinemia (300 ng/ml to 1000 ng/ml in women and 500 ng/ml to 1000 ng/ml in men), severe serum ferritinemia (from 1000 ng/ml to 2000 ng/ml), and critical serum ferritinemia (greater than 2000 ng/ml).

Patient monitoring included: assessment of neurological status (brain oximetry, impairment of knowledge, other clinical and paraclinical signs), assessment of respiratory system (SpO_2 , FiO_2 , oxygenation index, respiratory loop, chest x-ray, lung CT etc.), hemodynamic status (PiCCO, invasive and non-invasive monitoring, ECG, Doppler echocardiography), gas, acid-base and electrolyte balances, biological blood tests (urea, creatinine, blood glucose, coagulation tests, ALT, AST, bilirubin), urinalysis, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, lactic acid and serum ferritin.

Treatment in the ICU included: antiviral and antibacterial therapy by de-escalation method, respiratory therapy with the application of oxygen therapy by facial mask, application of ventilator support with positive exhalation pressure by CPAP mask and mechanical ventilation by tracheal intubation with the application of various ventilator regimens, vitamin therapy with use of vitamins C, B1, B6, B12, corticosteroids (methylprednisolone), heparin therapy, blood components and preparations (human albumin, fresh frozen plasma, antistaphylococcal plasma, convalescent plasma, washed red cells), efferent therapy (plasmapheresis, blood exfusion with restitution of washed red cells), insulin therapy, gastric protection, inovasotropic therapy.

Data are presented as absolute and relative values. Descriptive statistics.

Results

Initially, serum ferritin values were studied in 106 severe patients with COVID-19 placed in the ICU, who met the admission criteria. Serum ferritin had elevated values in 102 (96.23%) patients, of which in 17 (16.67%) patients – moderate serum ferritinemia; in 51 (50.0%) – severe serum ferritinemia and in 34 (33.33%) patients – critical serum ferritinemia, being statistically significant the difference between moderate and severe values ($p < 0.001$) and critical ($p < 0.01$).

It is known that the most common and severe complication of COVID-19 is ARDS, the syndrome that presents a great therapeutic challenge for ICU specialists by sudden evolution of lung failure, with poly organic and polysystemic disorders, high incidence of severe complications, fabulous treatment costs, frequent unfavorable results. In the context of determining the role of ferritin values in establishing the severity of the pathological process in patients with COVID-19 we investigated its serum values in correlation with ARDS phases.

Table 1 show that acute respiratory distress was present in all patients with the elevated serum ferritin levels, with severe phases of ARDS II and III occurring in more than 2/3 of pa-

Tabelul 1. Nivelul feritinei serice la pacienții infectați cu SARS-COV-2 (Covid-19) în funcție de faza ARDS.
Table 1. Serum ferritin levels in patients infected with SARS-COV-2 (Covid-19) depending on the ARDS phase.

Feritina serică Serum ferritin	Faza ARDS // ARDS phase				p
	Total	Faza I // Phase I	Faza II // Phase II	Faza III // Phase III	
Moderată Mild	17 (16,67%)	10 (52,82%)	5 (29,41%)	2 (11,77%)	<0,01*
Severă Severe	51 (50,0%)	19 (43,18%)	16 (31,37%)	16 (31,37%)	ns
Critică Critical	34 (33,33%)	0 (0%)	14 (41,18%)	20 (51,82%)	<0,01* <0,001**
Total	102 (100%)	29 (28,43%)	35 (34,31%)	38 (37,26%)	-

Notă: *- faza I vs faza III; ** - faza I vs faza II; faza I vs faza III.

Note: *- phase I vs phase III; ** - phase I vs phase II; phase I vs phase III.

zentă la toți pacienții cu feritina serică crescută, fazele severe ale ARDS II și III înregistrându-se la peste 2/3 din bolnavi. Din cei 17 bolnavi care aveau feritina serică la valori moderate, ARDS faza I s-a înregistrat la 10 (52,82%) pacienți, ARDS faza II – la 5 (52,82%) și ARDS faza III – doar la 2 (11,77%) bolnavi, fiind statistic semnificativă diferența dintre cei cu faza I vs faza II ($p < 0,01$). La pacienții cu valorile feritinei severe, ARDS faza I s-a constatat la 19 (43,18%) pacienți, ARDS faza II și III – la câte 16 (31,37%) bolnavi, fără diferențe statistic semnificative între grupuri. La bolnavii cu valorile feritinei critice, ARDS faza I nu s-a înregistrat, ARDS faza II a fost determinat la 14 (41,18%) și faza III la 20 (51,82%) bolnavi, fiind statistic semnificativ, comparativ cu faza I ($p < 0,001$ faza I vs faza II; $p < 0,001$ faza I vs faza III).

Sunt binecunoscute consecințele nocive ale acidozei asupra homeostaziei pacientului critic prin perturbarea permeabilității membranelor vasculare și celulare, dezvoltarea edemului endotelialului capilar și a elementelor figurate ale sângelui, neurogliei, sistemului conductor al inimii (declanșarea dereglărilor de excitabilitate, conductibilitate și contractilitate), dereglarea mecanismelor de coagulare ale sângelui, hemolizei, creșterii vâscozității sanguine, producerea schimbărilor severe în sistemul microcirculator (agregarea eritrocitelor cu sludge), într-un final, producându-se modificări funcționale și structurale celulare ireversibile, cu declanșarea multiplelor disfuncții de organe [13, 19].

Dintre cei 102 pacienți cu COVID-19, formă gravă, cu feritina serică crescută, incluși în studiu, la 97 (95,1%) pacienți s-au înregistrat niveluri crescute în sânge ale acidului lactic: la 37 (38,14%) de pacienți – lactacidemie moderată, la 42 (43,3%) de bolnavi – severă și la 18 (18,56%) pacienți – lactacidemie cu valori critice, fiind statistic semnificativă diferența dintre cei cu valori moderate vs critică ($p < 0,01$) și valori severe vs critice ($p < 0,001$).

S-a constatat o corelare direct proporțională dintre valorile înalte ale feritinei serice și gradul de severitate al lactacidemiei: dintre cei 18 pacienți cu lactacidemie severă (4-6 mmol/l), la 11 (61,11%) pacienți, feritina serica avea valori

tients. Of the 17 patients with moderate serum ferritin, ARDS phase I was recorded in 10 (52.82%) patients, ARDS phase II – in 5 (52.82%) and ARDS phase III – in only 2 (11.77%) patients, being statistically significant the difference between those with phase I vs. phase II ($p < 0.01$). In patients with severe ferritin values, ARDS phase I, was found in 19 (43.18%) patients, ARDS phases II and III – in 16 (31.37%) patients, without statistically significant differences between stratified groups according to the degree of ARDS. In patients with critical ferritin values, ARDS phase I was not recorded, ARDS phase II was determined in 14 (41.18%) and phase III – in 20 (51.82%) patients, being statistically significant compared to phase I ($p < 0.001$ phase I vs. phase II; $p < 0.001$ phase I vs. phase III).

The harmful consequences of acidosis on the critical patient's homeostasis are well known by disturbing the permeability of vascular and cell membranes, developing edema of the capillary endothelium and figurative elements of blood, neuroglia, conductive system of the heart (triggering disorders of excitability, conductivity and contractility), dysfunction in blood coagulation mechanisms, hemolysis, increased blood viscosity, severe changes in the microcirculatory system (aggregation of erythrocytes with sludge), eventually producing irreversible functional and structural changes in cells, with the onset of multiple organ dysfunctions [13, 19].

Of the 102 patients with severe serum ferritin COVID-19 included in the study, 97 (95.1%) patients had elevated lactic acid levels: 37 (38.14%) patients presented moderate lactic acidemia, 42 (43.3%) patients presented severe lactic acidemia, and 18 (18.56%) were found with critical values of lactate levels, being statistically significant the difference between those with moderate vs. critical values ($p < 0.01$), values severe vs. critical ($p < 0.001$).

We found a directly proportional correlation between high serum ferritin values and the severity of lactate levels: of the 18 patients with severe lactic acidemia (4-6 mmol/l), in 11 (61.11%) patients, serum ferritin had critical values (over 2000 ng/ml), in 6 (33.33%) patients severe ferritin values and

Table 2. Nivelul feritinei serice la pacienții cu forme severe de Covid-19 în funcție de lactatacidemie.**Table 2.** Serum ferritin levels in patients with severe forms of Covid-19 according to lactatacidemia.

Feritina serică Serum ferritin	Nivelele serice de lactat, mmol/l // Seric lactate levels, mmol/l					p
	normal	total	2≤4	4≤6	6<	
Moderată // mild	5 (29,41%)	12 (70,59%)	8 (47,07%)	3 (17,64%)	1 (5,88%)	<0,05*
Severă // severe	0 (0%)	51 (100%)	24 (47,06%)	21 (41,17%)	6 (11,77%)	<0,001**
Critică // critical	0 (0%)	34 (100%)	5 (14,70%)	18 (52,95%)	11 (32,35%)	<0,001***
Total	5 (4,90%)	97 (95,10%)	37 (38,14%)	42 (43,30%)	18 (18,56%)	-

Notă: *- gr. I vs gr. III; **- gr. I vs gr. III și/and IV; ***- gr. I vs gr. II.

Note: *- gr. I vs gr. III; **- gr. I vs gr. III și/and IV; ***- gr. I vs gr. II.

critice (peste 2000 ng/ml), la 6 (33,33%) – valori severe și doar la un pacient (5,56%) s-au determinat valori moderate ale feritinei.

După cum se vede din Tabelul 2, pacienții care au avut valori moderat crescute ale feritinei serice, au prezentat cel mai frecvent (47,07%) valori moderate de lactatacidemie, fiind statistic semnificativ, comparativ cu subgrupul cu valori critice ($p < 0,05$). Pacienții care au avut valori sever crescute ale feritinei serice, au prezentat cel mai frecvent atât valori moderate (47,06%), cât și severe crescute (41,17%) de lactatacidemie, fiind statistic semnificativ, comparativ cu cei cu valori critice crescute de acid lactic în plasmă ($p < 0,001$ gr. I vs gr. III; $p < 0,001$ gr. I vs gr. IV). Pacienții cu valori critice crescute de feritină serică au prezentat, mai frecvent, valori severe și critice crescute de acid lactic, fiind statistic semnificative pentru valori severe ($p < 0,001$ gr. I vs gr. II).

Anterior a fost constatat că toți pacienții cu COVID-19, plasați în terapia intensivă, sunt suferinzi de ARDS, deci, prezintă hipoxie tisulară decompensată. Acest fenomen ne-a sugerat cercetarea semnelor clinice neurologice, în dependență de nivelul feritinei în sânge, pentru a stabili gradul de afectare al sistemului nervos, în corelare cu valorile feritinei serice (Tabelul 3).

Cefaleea, semn clinic relevant în clinica COVID-19, s-a înregistrat în cazul a 76 (74,51%) de pacienți, la care feritina serică a fost crescută, dintre care: la pacienții cu nivel moderat de feritină, cefaleea a fost înregistrată la 16 (20,05 %) dintre ei; cu nivel sever de feritină – la 48 (63,16%) și la cei cu nivel critic de feritină – doar la 12 (15,75%) bolnavi, fiind statistic semnificativă diferența dintre cei cu valori severe și moderate ($p < 0,001$) și critică ($p < 0,001$). De menționat că explorarea acestui semn clinic a fost imposibilă la pacienții cu nivelul critic de feritinemie, deoarece majoritatea se aflau în somn anesteziat, fiind la ventilație artificială.

Un indice al hipoxiei tisulare cerebrale decompensate este afectarea cunoștinței, care a fost înregistrată la 20 (19,61%) de bolnavi, manifestată la 3/4 dintre ei prin obnubilare, iar 1/4 au fost în stare de comă. Important e că starea de comă s-a înregistrat doar la pacienții cu un nivel critic al feritinei serice.

Amnezia, un semn tardiv, indirect, dar cert de afectare a

only in one patient (5.56%) moderate ferritin values were determined.

As can be seen from Table 2, the patients who had moderately elevated serum ferritin values showed the most frequent (47.07%) moderate values of lactic acidemia, being statistically significant compared to critical values ($p < 0.05$). Patients who had severely elevated serum ferritin values most frequently had both moderate (47.06%) and severely elevated (41.17%) lactic acidemia, being statistically significant compared to those with critical elevated lactic acid levels in plasma ($p < 0.001$ gr. I vs gr. III; $p < 0.001$ gr. I vs gr. IV). Patients with elevated critical serum ferritin values more frequently showed severe and elevated critical lactic acid values, being statistically significant for severe values ($p < 0.001$ gr. I vs gr. II).

We found above, that all patients with COVID-19 placed in intensive care were suffering from ARDS, so they have damaging tissue hypoxia. This phenomenon suggested the research of neurological clinical signs depending on the level of ferritin in the blood, to determine the degree of damage to the nervous system in correlation with serum ferritin values (Table 3).

Headache, a clinically relevant sign in the COVID-19 clinic, was reported in 76 (74.51%) patients in whom serum ferritin was elevated, of which: in patients with moderate ferritin levels, headache was 16 (20.05%) of them; with severe ferritin level – at 48 (63.16%) and in those with critical ferritin level – only in 12 (15.75%) patients, being statistically significant the difference between those with severe and moderate values ($p < 0.001$) and critical values ($p < 0.001$). It should be noted that the exploration of this clinical sign was impossible in patients with critical level of ferritinemia, because most of these patients were in anesthetic sleep with artificial ventilation.

An index of deteriorating cerebral tissue hypoxia is impaired consciousness, which was recorded in 20 (19.61%) patients, manifested in 3/4 of them by numbness, and 1/4 were in a coma. Importantly, the coma was recorded only in patients with critical serum ferritin levels.

Amnesia, a late, indirect but definite sign of impaired consciousness, occurred in 93 (91.18%) patients. We mention that the frequency of amnesia is 3-5 times higher in patients

Tablelul 3. Simptomele afectării sistemului nervos central în corelare cu nivelul feritinei serice la bolnavii critici COVID-19 (n = 102).
Table 3. Symptoms of central nervous system involvement correlated with serum ferritin levels in critically ill patients COVID-19 (n = 102).

Semnele clinice <i>Clinical signs</i>	Feritina serică // <i>Serum ferritin</i>				p
	Total <i>Total</i>	Moderată <i>Mild</i>	Severă <i>Severe</i>	Critică <i>Critical</i>	
Cefalee <i>Headache</i>	102 (100%)	17 (16,67%)	51 (50,0%)	34 (33,33%)	
Dereglări comportamentale <i>Behavioral disorders</i>	76 (74,51%)	16 (21,05%)	48 (63,16%)	12 (15,79%)	<0,001*; <0,001**
Obnubilare <i>Dizziness</i>	22 (21,57%)	2 (9,90%)	8 (36,36%)	12 (54,55%)	<0,05*; <0,001***
Coma I	15 (14,71%)	2 (13,33%)	8 (53,33%)	5 (33,34%)	<0,05*
Coma II	3 (2,94%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100%)	NA
Coma III	2 (0,49%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	NA
Amnezie <i>Amnesia</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA
Meningism	93 (91,18%)	11 (11,83%)	48 (51,61%)	34 (36,56%)	<0,001*; <0,05**; <0,001***
Vertij <i>Vertigo</i>	1 (0,98%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	NA
Atacuri de panică <i>Panic attacks</i>	31 (30,39%)	7 (22,58%)	18 (58,07%)	6 (19,35%)	<0,01*; <0,01**
	7 (6,86%)	0 (0,0%)	3 (42,86%)	4 (57,14%)	NA

Notă: *- moderat vs sever; ** - critic vs sever; *** - moderat vs critic.

Note: *- mild vs severe; ** - critical vs severe; *** - mild vs critical.

cunoștinței, s-a înregistrat la 93 (91,18%) de pacienți. Menționăm că frecvența amneziei este de 3-5 ori mai mare la pacienții cu nivel sever și critic al feritinei în sânge. Astfel, circa 11% dintre pacienții care au prezentat amnezie, aveau nivelul moderat crescut al feritinemiei; aproximativ 1/2 aveau un nivel sever și circa 1/3 – un nivel critic crescut, fiind statistic semnificativă diferența.

Dereglările comportamentale au fost determinate la 22 de pacienți, dintre care, în două cazuri, s-a atestat un nivel moderat crescut al feritinemiei; la 8 pacienți, nivelul a fost sever crescut și la 12 (55%) bolnavi, feritina serică a atins valori critice. Deci, pacienții cu nivel critic crescut de feritină au prezentat, statistic semnificativ, mai frecvent dereglări de comportament.

Majoritatea indicilor hemodinamici ai pacienților plasați în UTI cu COVID-19 au înregistrat valori corespunzătoare stărilor critice. Monitorizarea hemodinamicii centrale prin utilizarea metodei PiCCO ne-a confirmat creșterea la toți pacienții a markerului ARDS-ului – indicele apei extravasculare pulmonare (ELWI). La cei 15 pacienți monitorizați prin această metodă, s-a constatat creșterea indicelui respectiv de 2-3 ori. La valorile ELWI peste 18 ml/kg, supraviețuitori nu au fost. Menționăm, că la cei decedați valorile feritinei au avut un nivel critic.

Discuții

Războaiele contemporane, calamitățile naturale și artificiale, cataclismele sociale creează premise reale de apariție a noilor focare endemice cu evoluție periculoasă. COVID-19, boala

with severe and critical levels of ferritin in the blood. Thus, about 11% of patients with amnesia had moderately high levels of ferritinemia, about 1/2 had severe levels and about 1/3 increased critical levels, the statistical difference being significant.

Behavioral disorders were determined in 22 patients, of which in two cases there was a moderately high level of ferritinemia, in 8 patients the level was severely increased and in 12 (55%) patients, serum ferritin reached critical values. So patients with critically elevated ferritin had statistically significantly more frequent behavioral disorders.

Most of the hemodynamic indexes of the patients placed in the ICU with COVID-19 registered values corresponding to the critical conditions. Monitoring of central hemodynamics using the PiCCO method confirmed the increase in all patients, in whom PiCCO was installed, of the ARDS marker – extra lung water index (ELWI). In the 15 patients monitored by this method, we established the increase of this index, ELWI, by 2-3 times. At ELWI values over 18 ml/kg there were no survivors. We mention that in the deceased, ferritin values had a critical level.

Discussion

Contemporary wars, natural and artificial calamities, social cataclysms create real premises for the emergence of new endemic outbreaks with dangerous evolution. COVID-19, an infectious disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2, discovered in Wuhan, China, which causes a severe acute respira-

infecțioasă, cauzată de coronavirusul SARS-CoV-2, descoperit în Wuhan, China, care provoacă sindromul respirator acut sever, a creat multiple probleme sistemului medical. Acestea se răsfrâng asupra întregului sistem economico-social global [3, 10, 15, 21]. Organizarea procesului curativ al bolnavilor cu forme severe după principiile clasice duce la crearea unui cerc vicios: pe de o parte, măsurile curative incomplete și ineficace în unitățile de terapie intensivă duc la sporirea numărului de bolnavi cu forme severe și complicații, iar pe de altă parte, capacitatea insuficientă a secțiilor de reanimare și terapie intensivă nu permite internarea tuturor bolnavilor care necesită tratament intensiv [7, 9, 16].

Ponderea înaltă a pacienților cu evoluție severă, multiple complicații pulmonare, inclusiv, la distanță, au creat probleme în organizarea activităților unităților de terapie intensivă în majoritatea țărilor. Pentru a stabili algoritmul de tratament al bolnavului cu COVID-19 și insuficiență respiratorie, este esențială cuantificarea severității afectării pulmonare, interpretarea adecvată a răspunsului fiziologic general și al comorbidităților asociate [5, 7, 10, 16].

O complicație majoră a infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 este declanșarea ARDS-ului, cauzat de multiple leziuni inflamatorii la nivelul membranelor alveolo-capilare, cu stabilirea infiltrațiilor pulmonare bilateral și hipoxemie severă. ARDS-ul este un eveniment devastator, indus, în mare parte, de „furtuna de citokine”, cu o mortalitate înaltă, asociată cu vârsta >65 ani, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, care poate apărea într-o varietate de situații clinice, cu caracteristici asemănătoare celor întâlnite în șocul septic de etiologie bacteriană sau în limfocitocitoza hemofagocitică [3, 5, 6].

Una din misiunile de bază ale intensivștilor este stabilirea gradului de severitate al ARDS-ului prin aplicarea măsurilor de monitoring în timpul progresiei leziunilor pulmonare, pentru ca algoritmul tratamentului intensiv să fie cât mai rentabil. Aceste postulate au stat la baza lucrării noastre în contextul studierii valorilor feritinei serice, ca marker al gradului de severitate al pacientului critic plasat în unitățile de terapie intensivă. Frecvența feritinemiei la pacienții plasați în UTI este înaltă și ajunge la 95,1%, cu o creștere proporțională gradului de severitate a stării pacientului. Corelând valorile feritinei serice cu gradul de severitate al ARDS-ului, sindrom clasic în COVID-19, am stabilit o legătură direct proporțională dintre feritinemia crescută și gravitatea ARDS-ului. Astăzi, la dispoziția cercetătorilor sunt insuficiente informații, care să includă analiza feritinemiei la bolnavii cu COVID-19, iar cele prezente sunt fragmentare sau incomplete. Recent, specialiștii Institutului de Nefrologie, Marseille, Franța, unde analiza feritinei este un examen de rutină, au raportat că dintr-un lot de 270 de pacienți supuși hemodializei, au identificat 22 de bolnavi de COVID-19 și la toți concentrațiile feritinei serice erau, cel puțin, triplate, comparativ cu analizele prelevate precedent infectării. Astfel, autorii se întrebă dacă feritina serică poate fi folosită ca marker de screening pentru COVID-19 [17]. Concentrația serică crescută a feritinei este, deseori, asociată cu răspunsul imun și inflamator în diverse infecții. Unele studii au arătat că pacienții cu infecție bacteriană aveau un nivel mai mare de feritină în comparație cu infecția virală [4, 13],

tor syndrome, has created multiple problems for the medical systems. These affect the entire global economic and social system [3, 10, 15, 21]. The organization of the treatment processes of patients with severe forms according to the classical principles leads to the creation of a vicious circle: incomplete and ineffective treatment measures in intensive care units increase the number of patients with severe forms and complications, on the other hand, insufficient capacity of intensive care units does not allow the placement of all patients in need of intensive treatment [7, 9, 16].

The high share of patients with severe development and multiple pulmonary and distant complications have created problems in organizing the activities of intensive care units in most countries. To establish the treatment algorithm of the patients with COVID-19, in respiratory failure, it is essential to quantify the severity of lung damage, proper interpretation of the general physiological response and associated morbidities [5, 7, 10, 16].

A major complication of SARS-CoV-2 coronavirus infection is the onset of ARDS, caused by multiple inflammatory lesions in the alveoli-capillary membranes, with the establishment of bilateral pulmonary infiltrations and severe hypoxemia. ARDS is a devastating event, largely induced by the “cytokine storm”, with a high mortality associated with age >65 years, diabetes and hypertension, which can occur in a variety of clinical situations, with characteristics similar to those of encountered in septic shock of bacterial etiology or in hemophagocytic lymphohistiocytosis [3, 5, 6].

One of the basic missions of the ICU doctors is to establish the degree of severity of the ARDS by applying monitoring measures during the progression of the lung lesions so that the intensive treatment algorithm is as cost-effective as possible. These postulates were the basis of our work in the context of studying the values of serum ferritin as a marker of the severity of the critically ill patient placed in intensive care units. The frequency of ferritinemia in patients placed in the ICU is high and reaches 95.1%, with an increase proportional to the severity of the patient's condition. By correlating serum ferritin values with the severity of ARDS, a classic syndrome in COVID-19, we established a directly proportional link between increased ferritinemia and the severity of ARDS.

Today, there is insufficient information available to researchers, including the analysis of ferritinemia in patients with COVID-19, and those present are fragmentary or incomplete. Recently, specialists from the Institute of Nephrology, Marseille, France, where ferritin analysis is a routine examination, reported that out of a group of 270 patients undergoing hemodialysis, they identified 22 patients with COVID-19 and in all, serum ferritin concentrations were at least tripled compared to analyzes taken prior to infection. Thus, the authors question whether serum ferritin can be used as a screening marker for COVID-19 [17]. Elevated serum ferritin is often associated with the immune and inflammatory response in various infections. Some studies have shown that patients with bacterial infection have a higher level of ferritin compared to viral infection [4, 13], specifying that the inclusion of ferritin plasma examination in the set of laboratory investigations in

specificând că includerea examinării concentrației plasmatice a feritinei în setul investigațiilor de laborator la pacienții cu septicemie este justificată [18].

Ulterior, am comparat nivelul feritinemiei cu lactacidemia, care este un biomarker binecunoscut al stărilor de șoc și al sindromului disfuncției multiple de organe cauzat de perfuzia tisulară scăzută, cu tulburări ale funcțiilor mitocondriale. De asemenea, valorile severe și critice ale feritinei au corelat cu nivelul înalt și foarte înalt al lactatului seric, ceea ce ne argumentează că feritina este un marker obiectiv al gradului de severitate al pacienților cu COVID-19.

Estimarea apei extravasculare pulmonare, indice cunoscut ca marker al letalității înalte la bolnavii critici, ne-a demonstrat că nivel critic al feritinemiei era însoțit de un indice ELWI foarte înalt (circa 16), ceea ce reflectă starea extrem de gravă a pacientului cu COVID-19, pronosticul, în aceste cazuri, fiind rezervat, cu o înaltă rată de exituri letale.

Concluzii

- 1) ARDS-ul, înregistrat la toți pacienții în UTI, reflectă o stare gravă/critică generală a pacientului cu COVID-19 prin declanșarea multiplelor leziuni hipoxice secundare, care induc disfuncții și insuficiențe la distanță, frecvent determinând tabloul unei stări de MODS. Este prea simplist de a categorisi starea generală critică doar după ARDS. Parametrii incluși în calcularea scorurilor stabilirii gradului de severitate la pacienții critici plasați în UTI, cu patologii non COVID-19, nu ne reflectă obiectiv starea critică, prognosticul și mortalitatea predictivă la pacienții studiați.
- 2) Feritinemia serică, fiind un semn cert de detresă celulară și mitocondrială, precum și un indiciu al leziunii endoteliale severe, poate servi drept marker al unui grad avansat de severitate a patologiei. Feritinemia serică severă este un indicator al consecințelor grave ale hipoxiei tisulare, care argumentează aplicarea metodelor contemporane de terapie intensivă eferentă: plasmafereza izooncotică, izovolemică, afereza prin exfuzie de sânge cu restituția de eritrocite deleucocitizate etc.
- 3) Lactatacidemia, fiind un biomarker al șocului și sindromului de disfuncție multiplă de organe, este cunoscută ca un criteriu în stabilirea diagnosticului de șoc sau MODS, iar nivelul lactatacidemiei ne determină stadiile șocului și ale MODS-ului. Studiul nostru a demonstrat o corelare direct proporțională a valorilor feritinemiei serice și ale lactatacidemiei.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

patients with sepsis is justified [18]. Subsequently, we compared the level of ferritinemia with lactic acidemia, which is a well-known biomarker of shock and multiple organ dysfunction syndrome, caused by low tissue perfusion with mitochondrial function disorders. Also, severe and critical ferritin values correlated with high and very high serum lactate levels, which argue that ferritin is an objective marker of the severity of COVID-19 patients.

Estimation of pulmonary extravascular water, an index known as a marker of high lethality in critically ill patients, showed that the critical level of ferritinemia was accompanied by a very high ELWI index (about 16), which argues the extremely serious condition of the patient with COVID-19, the prognosis being reserved, with a high rate of lethal outcome.

Conclusions

- 1) ARDS recorded in all patients in the ICU argues a serious / critical general condition of the patient with COVID-19 by triggering multiple secondary hypoxic lesions, which induce distant dysfunctions and insufficiencies, frequently determining the picture of a MODS condition. It is too simplistic to categorize the general critical and / or ultra-critical state only after ARDS. The parameters included in the calculation of severity scores in critically ill patients placed in the ICU, with non-COVID-19 pathology, do not objectively reflect the critical condition, prognosis and predictive mortality in patients included in our study.
- 2) Serum ferritinemia, being a sure sign of cellular and mitochondrial distress, as well as an indication of severe endothelial injury, can serve as a marker of an advanced degree of the severity of the disease. Severe serum ferritinemia is an indicator of the serious consequences of tissue hypoxia, which argues for the application of contemporary methods of efferent intensive care: isooncotic, isovolemic plasmapheresis, apheresis by blood exfusion with restitution of washed erythrocytes etc.
- 3) Lactic acidemia, being a biomarker of shock and multiple organ dysfunction syndrome, is known as criteria in establishing the diagnosis of shock or MODS, and the level of lactic acidemia, determines the stages of shocks and MODS. Our study demonstrated a directly proportional correlation of serum ferritinemia and lactic acidemia.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

All authors contributed to the elaboration and writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Referințe / references

1. Cojocaru V, Holban T, Cușnir O, Cojocaru D, Ursul S, Cojocaru S, Coșpormac V. Ghid practic. Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19). 2020 [https://msmps.gov.md/ro/file/16407].
2. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of ferritin, procalcitonin, and C-reactive protein in severe patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. *Researchsquare*, 2020. doi.org/10.21203/rs.3.rs-18079.
3. Chen N, Zhou M, Dong X. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020 Feb 15; 395 (10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Lalueza A, Ayuso B, Arrieta E. *et al.* Elevation of serum ferritin levels for predicting a poor outcome in hospitalized patients with influenza infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020 Feb 28. doi:10.1016/j.cmi.2020.02.018.
5. Li Q, Guan X, Wu P. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2020 Mar 26; 382 (13): 1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
6. Rodríguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Gutiérrez-Ocampo E. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020; pii/S1477893920300910.
7. Wang D, Hu B, Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020; Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*, 2018; 23: 817-822.
9. Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.*, 2020; Mar 13; 27 (2). doi: 10.1093/jtm/taaa021.
10. Wu F, Zhao S, Yu B. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020; 579 (7798): 265-269.
11. Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk F, Netea M. IL-1beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog.*, 2016; 12: e1005973.
12. Kernan K, Carcillo J. Hyperferritinemia and inflammation. *Int. Immunol.*, 2017; 29: 401-409.
13. Sanaei Dashti A, Alizadeh S, Karimi A. *et al.* Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96: e7637.
14. Kawamata R, Yokoyama K, Sato M. *et al.* Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J. Infect. Chemother.*, 2015; 21: 783-9.
15. Eurosurveillance Editorial T. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020; 25.
16. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.*, 2020 Apr 5: 102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538.
17. Bataille S, Pedinielli N, Bergougnioux J. Could ferritin help the screening for COVID-19 in hemodialysis patients? *Kidney Int.*, 2020; Apr 22. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.017.
18. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G. *et al.* Hyperferritinemia in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2020 Apr; 48 (4): 459-465. doi:10.1097/CCM.0000000000004131.
19. Rocco P, Dos Santos C, Pelosi P. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2012 Apr; 25 (2):123-30.
20. Cojocaru D. Sindromul de disfuncție multiplă de organe (monografie). CEP USM, Chișinău 2018; 60 p. ISBN: 978-9975-142-11-3
21. Cojocaru V. Concepția terapiei intensive a patologiei infecțioase severe în condiții extreme (teză de doctor habilitat în științe medicale). Sankt-Peterburg, 1996 263 p.