

Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы

Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, В.Н. Лукач,
Г.А. Байтугаева, А.В. Клементьев, Е.Н. Какуля

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский
университет» МЗ РФ, Омск, Россия

Реферат

Цель написания обзора. Анализ публикаций о роли метаболизма железа в манифестации сепсиса и зависимости активности бактериальной флоры от условий их доступа к железу.

Методы. Проанализировано более 200 публикаций в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, EMBASE в период с 2000 по 2018 г. с использованием поисковых слов: «железо и инфекция», «железо и сепсис», «обмен железа», «железо и бактерии» — включительно и доступные работы в отечественной (e-library) литературе.

Результаты. В обзоре использованы материалы из 68 публикаций, отвечающих задачам поиска и отражающих как связь обмена железа с развитием септического процесса, так и важность для врачебного сообщества понимания выявленных взаимосвязей для поиска будущих терапевтических подходов.

Заключение. В представленном обзоре приведены доказательства прямого участия железа в манифестации септического процесса, вызванного различной бактериальной (+/-) и грибковой флорой. Введение хелатирующих железо агентов и сидерофор — конъюгированных препаратов септическим пациентам представляется сегодня биологически приемлемым подходом в качестве вспомогательной терапии при лечении сепсиса, вызванного патогенами, зависящими от снабжения хозяина железом (многими бактериальными и грибковыми патогенами), но, безусловно, поднимаемая проблема требует продолжения экспериментальных и клинических исследований.

Iron metabolism in conditions of infection. Review

Yu.P. Orlov, N.V. Govorova, V.N. Lukach,
G.A. Baitugaeva, A.V. Klementyev, E.N. Kakulya

Omsk State Medical University of the Ministry of health
of Russia, Omsk, Russia

Abstract

The purpose of writing the review. Analysis of publications on the role of iron metabolism in the manifestation of the septic process and the dependence of bacterial flora activity on the conditions of their access to iron.

Methods. More than 200 publications in pubmed, Medline, EMBASE medical literature databases were analyzed between 2000 and 2018 using the search words: iron and infection, iron and sepsis, iron exchange, iron and bacteria — including and available works in domestic (e-library) literature.

Results. The review uses materials from 61 publications that meet the challenges of the search and reflect both the relationship between iron exchange and the development of the septic process and the importance for the medical community of understanding the identified relationships in the search for future therapeutic approaches.

Conclusion. The review provides evidence of direct iron involvement in the manifestation of the septic process caused by various bacterial (q/-) and fungal flora. Introduction of iron-chelating agents and siderophore — conjugate drugs to infected patients today seems to be a biologically acceptable approach as an auxiliary therapy in the treatment of septic process caused by pathogens dependent on iron supply (many bacterial and fungal pathogens), but the problem that is being raised certainly requires further experimental and clinical research.

Keywords: iron exchange, infection, sepsis, iron and sepsis, iron and bacteria, siderophores

Ключевые слова: обмен железа, инфекция, сепсис, железо и сепсис, железо и бактерии, сидерофоры

✉ **Для корреспонденции:** Орлов Юрий Петрович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск; e-mail: orlov-up@mail.ru

✉ **Для цитирования:** Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., Байтугаева Г.А., Клементьев А.В., Какуля Е.Н. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:90–99.

✉ **Поступила:** 14.12.2019

✉ **Принята к печати:** 02.03.2020

✉ **For correspondence:** Yuriy P. Orlov — Dr. Med. Sci., Professor of Anesthesiology and reanimatology FGBOU in Omsk State Medical University of the Ministry of health, Omsk; e-mail: orlovup@mail.ru

✉ **For citation:** Orlov YuP, Govorova NV, Lukach VN, Baitugaeva GA, Klementyev AV, Kakulya EN. Iron metabolism in conditions of infection. Review. Annals of Critical Care. 2020;1:90–99.

✉ **Received:** 14.12.2019

✉ **Accepted:** 02.03.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-90-99

Введение

Нарушение гомеостаза железа является основной стратегией взаимодействия хозяина и патогена. Области научного интереса колеблются от лучшего понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе функции метаболизма железа, до потенциальной неблагоприятной роли железа, которая может быть сыграна при ряде критических состояний.

Поэтому современный обзор гомеостаза железа был бы неполным без рассмотрения влияния железа на микробиом и на сепсис, так как большинство бактерий требуют железа для роста и выживания, при этом для некоторых бактерий характерна абсолютная потребность в железе. В настоящем обзоре представлены доказательства автокаталитического участия железа, ведущего, в частности, к манифестации сепсиса. Этот факт ставит ряд вопросов, которые возникают перед клиницистом в период лечения пациентов с сепсисом, где для коррекции анемии часто используют препараты железа и переливание крови. Конечно, точные молекулярные механизмы, каскады и сети, задействованные в метаболизме железа, зависят и от многих других факторов, но тем не менее существуют обширные доказательства участия железа в развитии сепсиса, которые очень трудно игнорировать.

Природная суть железа и механизмы безопасности для организма

Ценность железа для организма можно объяснить тем, что его метаболизм до минимума исключает потери, а количество всасываемого микроэлемента, напротив, строго лимитировано [1, 2]. Организм человека содержит 3–5 г железа, большая часть которого внутриклеточная, и 65–

75 % железа организма связано с порфириновым гемом (в виде гемоглобина) в эритроцитах. Каждый эритроцит может содержать до 280 млн молекул гемоглобина, в результате чего емкость железа составляет более 1 млрд атомов на клетку. Гемоглобин в стареющих эритроцитах тщательно перерабатывается макрофагами в ретикулоэндотелиальной системе, а гемоксигеназа (НО-1) высвобождает железо и монооксид углерода из протопорфиринового кольца, что приводит к образованию биливердина и перемещению железа обратно, в бассейны деятельности трансферрина или ферритина [3].

Сложная система транспортеров регулирует гомеостаз железа у человека, который поддерживается за счет тщательной координации дуоденальной абсорбции и утилизации запасов железа. Баланс железа жестко регулируется для предотвращения пагубных последствий не столько его дефицита, сколько перегрузки железом [4, 5].

На клеточном уровне регуляторные молекулы, такие как ферропортин и гепсидин, вносят вклад в регуляцию железа. Гепсидин — это «антибактериальный» пептидный гормон, вырабатываемый главным образом в печени, и его синтез жестко контролируется на транскрипционном уровне в ответ на уровень поступающего железа, потребности для эритропоэза, и особенно при воспалении или гипоксии [6]. Гепсидин регулирует доступность железа для использования в гемоглобине [7], но может подавлять экспорт железа на уровне тканей, и, наоборот, в ответ на дефицит железа организм может синтезировать дополнительные белковые субстанции для увеличения всасывания и транспортировки железа к местам его потребления [8]. Увеличение общего объема запасов железа в организме запускает выработку гепсидина, который впоследствии вызывает интернализацию и деградацию ферропортина. Поскольку ферропортин присутствует на поверхности макрофагов, гепсидин также уменьшает экспорт железа после рециркуляции ретикулоэндотелиальной системой [9].

Природа включает все механизмы безопасности, так как «знает» железо с «плохой стороны»: как активатора свободно-радикального окисления (СРО) [10], источник энергетического потенциала для бактерий и мембраноагрессора [11–13]. Например, инкубирование эритроцитов от здоровых доноров с плазмой крови больных с септическим шоком индуцировало гидролиз фосфатидилхолина мембраны эритроцитов до лизофосфатидилхолина, что повышало экспрессию фосфатидилсерина эритроцитов [13] и сокращало продолжительность жизни эритроцитов.

Взаимосвязь с миром бактерий только за счет потребления железа

Железо является важнейшим микроэлементом не только для людей, но и для бактерий, вирусов, грибов [14, 15]. Внеклеточное и несвязанное железо быстро извлекается трансферрином, ферритином, лактоферрином и другими железопroteинами только с целью безопасности — ограничить доступ железа для бактерий. При воспалении, и тем более при развитии генерализации процесса, у человека повышается синтез ферритина и лактоферрина, в результате возникает «железное голодание» для микробов, ограничивающее их рост, позволяя хозяину вовремя искоренить инфекцию с помощью иммунных механизмов, и конечно, антибиотиков [4, 14–16]. Условия «условной стерильности» тканей жестко привязаны к железу. Для роста бактериальных клеток требуется концентрации железа в среде от 0,4 до 4 мкмоль. Константа же связывания железа трансферрином составляет 10^{30} , а количество свободного железа в равновесии с трансферрином составляет 6×10^{-9} мкмоль, что в 108 раз меньше, чем требуется для роста бактерий [17].

Таким образом, во время сепсиса организм использует природную, эволюционно разработанную способность поглощать меньше железа, чтобы лишить вторгающиеся бактерии доступа к железу, которое им необходимо для роста и размножения [14, 17, 18]. Это врожденный иммунный механизм против вторжения патогенов, характерный не только для сепсиса, но и для различных критических состояний [19, 20].

Какие же стратегии используют патогены человека для преодоления всех многочисленных защитных барьеров, созданных природой, чтобы уберечь организм от развития инфекционного процесса и манифестации сепсиса?

Методы и стратегии бактериального «железного пиратства»

Патогены развили сложные стратегии, чтобы обойти «питательный иммунитет» хозяина. Существует не-

сколько механизмов, с помощью которых бактерии реагируют на изменения концентраций Fe в окружающей среде. Самый общий механизм — через отрегулированное выражение системы поглощения железа, включает в себя регулятор поглощения железа (Fur), и небольшие РНК [21–23]. В связи с этим Fur служат в качестве датчиков, которые регулируют факторы вирулентности в дополнение к системам получения железа. Попав в организм хозяина и оценив Fe-окружающую среду, *S. aureus* реализует много факторов вирулентности, но наиболее активен альфа-токсин (Hla), который и приводит к гемолизу эритроцитов [24, 25].

Для того чтобы высвободить гемоглобин из эритроцитов, многие бактерии выделяют гемолизины. Эти протеины повреждают мембрану эритроцита, приводя к осмотическому лизису, позволяя патогену получить доступ к свободному гемоглобину, и транспортируют эту молекулу в цитоплазму — с целью повредить кольцо гема, для того чтобы получить свободное Fe²⁺ [26]. В ряде исследований было обнаружено, что *S. pneumoniae* уклоняются от «убийства» антибиотиками, нейтрофилами и H₂O₂ в присутствии эритроцитов человека. Наше собственное исследование показало, что измеренная в первый день течения тяжелого сепсиса концентрация свободного гемоглобина, как следствие гемолиза эритроцитов, выше средней величины и прямо связана с увеличением 30-дневной летальности; уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки заболевания характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и с точностью до 96,7 % может определить исход сепсиса [27].

Например, активность *P. aeruginosa* прямо зависит от приобретения железа у своего хозяина, и во время манифестации сепсиса бактерии могут активно использовать несколько различных систем для сбора железа: с помощью сидерофора пиовердина и путем утилизации гема [28]. Бактерии, используя свои рецепторы внешней мембраны, могут связывать и хелатировать железо непосредственно из трансферрина. Кроме того, бактерии могут синтезировать белки гемофоры, которые способны связывать гем и транспортировать белок хозяина в микробную среду через рецепторное поглощение [29]. Гемофоры, присущие как грамотрицательным (например, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), так и грамположительным бактериям (например, золотистый стафилококк), применяют и второй способ получения железа — путем синтеза и секреции различных сидерофоров [30]. Это приводит к распространению бактерий в периферические органы, при этом активируется секреция провоспалительных цитокинов — интерлейкин-6 (ИЛ-6), нейтрофильные хемоаттрактанты (CXCL1 и CXCL2), которые рекрутируют нейтрофилы в место септического очага, что является демонстрацией неканонической роли сидерофоров в естественных условиях во время клебсиеллезного сепсиса. В дополнение к обеспечению железом

возбудителя сидерофоры также способствуют распространению *K. pneumoniae* в селезенку путем индукции и стабилизации (гипоксия-индуцирующий фактор) HIF-1 в легочных эпителиальных клетках [31, 32].

Таким образом, микроорганизмы, в свою очередь, эволюционировали и приобрели множество стратегий, включая сложные системы транспортеров и регуляторов, для того чтобы получить важный металл, и приобретают железо для своих собственных нужд, как из окружающей среды, так и «похищая» металлы из ресурсов макроорганизма. Для многих типичных грамотрицательных и грамположительных бактерий и патогенных грибов именно гем — самый «богатый» источник железа [33].

Железо и сепсис

Сепсис представляет собой системный иммунный ответ на инфекцию. На сегодняшний день специфического лечения сепсиса пока нет. В настоящее время большое количество публикаций по тематике «обмен железа и сепсис» касается решения вопроса о целесообразности назначения таким пациентам препаратов железа или проведения гемотрансфузии, так как все пациенты с сепсисом имеют анемию воспаления. Как отмечено выше, рост бактерий, вирусов и грибков прямо зависит от наличия железа [34]. Как только насыщение трансферрина в организме человека превышает критический порог, свободное железо сразу становится доступным для использования бактериями [35].

В ряде исследований отмечено, что содержание гепсидина, эритропоэтина и ИЛ-6 в плазме крови больных сепсисом при поступлении в ОРИТ было достоверно выше (при $p < 0,05$), чем у здоровых добровольцев, и постепенно снижалось на протяжении всего исследования, но на 7-е сутки оставалось достоверно выше (при $p < 0,05$), чем у здоровых. Плазменный ферритин и (sTfR) трансферриновый рецептор, как и объем эритроцитов на 3-и и 7-е сутки поступления в ОРИТ, были достоверно повышены по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Кроме того, уровень ферритина плазмы был выше в 3-и и 7-е сутки, чем в 1-е сутки. При прогнозировании 28-дневной летальности плазменный гепсидин имел площадь под кривой 0,808 и специфичность 87,3 %, что было самым высоким показателем среди всех исследуемых параметров, ассоциированных с воспалительной анемией у пациентов с сепсисом [36].

У пациентов с сепсисом, поступающих в ОРИТ, по мнению ряда авторов, быстро развивается анемия, что подтвердили другие исследования [37–39]. Анемия воспаления часто встречается у пациентов с сепсисом в условиях ОРИТ, что подтверждается снижением уровня гемоглобина вместе с изменениями параметров, связанных с анемией воспаления. Однако диагностировать

дефицит железа в контексте анемии воспаления очень трудно, главным образом потому, что не существует общепринятого «золотого стандарта» для диагностики дефицита железа в контексте воспаления [40]. Кроме того, традиционные переменные, такие как sTfR и ферритин плазмы, не являются точными для диагностики дефицита железа у пациентов с сепсисом и, по мнению некоторых авторов, даже могут иметь противоположные изменения при железодефицитной анемии без воспаления [41, 42].

В литературе отмечено, что эритропоэз сильно страдает от воспаления, и воспалительные ассоциированные аномалии в эритропоэзе способствуют ранней анемии, выявленной у пациентов с септическим шоком [43]. Эритропоэз строго регулируется эритропоэтином [44], который индуцирует выработку эритроферрона (гликопротеинового гормона, секретируемого эритробластами) и подавляет синтез гепсидина, а значит, облегчает доставку железа во время стрессового эритропоэза [45]. Но оказалось, что воспаление само по себе может ингибировать эритропоэтические эффекты эритропоэтина. Кроме того, эритропоэтин плазмы обычно увеличивается в ответ на анемию и гипоксемию. Однако плазменный эритропоэтин оказался не столь высоким, как ожидалось, и, по данным некоторых авторов, быстро снижался. Это может быть связано с сочетанием нарушения функции почек (что снижает продукцию эритропоэтина) и ингибированием продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами у пациентов с сепсисом [46, 47].

По данным F. Taske (2016), дисбаланс в метаболизме железа быстро возникает после поступления в ОРИТ наряду с воспалительным процессом, о чем свидетельствует снижение содержания железа и повышение ферритина, уровня sTfR гепсидина и ИЛ-6 в плазме в первую неделю после поступления в ОРИТ [38]. Однако влияние низкого содержания железа в плазме крови на пациентов с сепсисом представляется противоречивым.

С одной стороны, низкий уровень железа может оказывать защитное действие [38], так как железо является незаменимым микронутриентом практически для всех микроорганизмов и, следовательно, низкий уровень железа ограничивает «вредность» микроорганизмов для пациента. Свободное железо токсично, поскольку оно приводит к образованию активных форм кислорода, перекисному окислению липидов и повреждению эндотелия. Кроме того, содержание железа в макрофагах регулирует продукцию ими цитокинов [48, 49].

С другой стороны, слишком низкий уровень железа может привести к низкой доступности железа и железодефицитной анемии и, таким образом, ассоциироваться с неблагоприятными исходами у пациентов с сепсисом [41]. Таким образом, противоречивое влияние низкого уровня железа может объяснить противоречивые результаты (вредные, эффективные или

неэффективные), полученные во многих исследованиях по добавкам железа (пероральным или внутривенным) у тяжелобольных пациентов [50, 51]. Кроме того, мы должны учитывать сложность механизмов сепсиса, связанных с анемией [52, 53]. Следовательно, некоторые терапевтические стратегии, такие как гемотрансфузии, добавление железа или антагонизм, использование гепсидина, могут не улучшить эту анемию, а наоборот, вызвать серьезные побочные эффекты.

В исследовании F. Taske et al. (2016) параметры железа в сыворотке крови при поступлении коррелировали с кратковременной и долгосрочной летальностью у пациентов в ОРИТ. Концентрации гепсидина и ферритина были значительно повышены у пациентов по сравнению с донорами крови и самыми высокими — у пациентов с сепсисом. Напротив, уровни сывороточного железа и трансферрина с самыми низкими значениями отмечались у пациентов ОРИТ с сепсисом. Значения гепсидина коррелировали с уровнями ферритина, а сывороточное железо сильно коррелировало с насыщением трансферрина. Была отмечена умеренная корреляция гепсидина, ферритина и трансферрина с показателями воспаления. Все выжившие пациенты демонстрировали более высокие уровни ферритина и более низкое насыщение трансферрина. В анализах выживших имели место низкие уровни железа (отсечка 10,5 мкмоль/мл), низкое насыщение трансферрина (отсечка 55 %), высокие концентрации трансферрина в сыворотке крови (отсечка 1,6 г/л), которые были связаны с кратковременной и долгосрочной выживаемостью [38]. В подгруппе пациентов с сепсисом, имевших низкие уровни железа и насыщение трансферрина, вообще не отмечалось летальных исходов. Авторы делают выводы, что параметры метаболизма железа, в частности насыщение трансферрина, которые отражают доступность железа в сыворотке крови, являются сильными предикторами исхода у пациентов ОРИТ [38]. Эти данные свидетельствуют о том, что сбой в гомеостазе железа с повышенной доступностью железа в сыворотке происходит у пациентов с сепсисом, что требует проведения проспективных клинических испытаний, оценивающих полезность применения хелатообразующей железа при критических заболеваниях и сепсисе [38].

В контексте сепсиса метаболизм железа является важной терапевтической целью по нескольким причинам. Во-первых, железо необходимо патогену. Во-вторых, дисрегуляция обмена железа может привести (и наверно всегда приводит) к анемии. И, в-третьих, железо само по себе за счет своей токсичности может способствовать развитию патологии. Таким образом, для планирования эффективных терапевтических мероприятий необходимо более глубокое понимание метаболизма железа в организме пациента, тем более в критическом состоянии.

Сегодня перспективный подход к лечению сепсиса чаще рассматривается с осознанием того факта, что

железо необходимо как для человека, так и для микробов и это имеет большое значение во многих физиологических и биохимических процессах [54]. Поскольку железо активно участвует в бактериальной пролиферации и иммунной дисрегуляции, можно предположить, что ограничение уровня железа хозяина путем применения хелаторов железа будет способствовать ослаблению бактериального роста и улучшению дисрегуляции внутриклеточной иммунной реакции в ответ на сепсис [55].

Хелатирование железа было предложено в качестве потенциальной терапии полибактериального абдоминального сепсиса [56]. Известно, что лечение хелатированием железа способно ослаблять рост бактерий [57]. Предполагается, что различные типы бактерий будут проявлять различия в их чувствительности к хелатированию железа на основе различий в их метаболизме железа [58]. Грамположительные и грамотрицательные бактерии, как известно, обладают различными системами приобретения железа, могущими повлиять на их реакцию к хелатированию. Новые хелаторы железа, которые не действуют как ксеносидерофоры, могут быть эффективными в лишении этих бактерий железа. Это имеет значение для лечения полибактериального сепсиса, эффективность которого может быть усилена, если известна чувствительность к хелатированию железа первичных возбудителей [59].

Поскольку патогены глубоко нуждаются в железе, чтобы выжить, введение хелаторов выглядит правдоподобной стратегией для лечения сепсиса и преодоления растущей устойчивости, развитой патогенами, к доступным лекарственным средствам. В ряде исследований показано, что хелаторы железа повышают эффективность химиотерапевтических средств против *Candida albicans*, золотистого стафилококка и полимикробного сепсиса [60, 61, 62].

Учитывая потребность хозяина в железе для его собственных метаболических потребностей, одной из важных проблем, связанных с терапией хелатирования железа, является разработка адекватных стратегий, которые могут гарантировать истощение железа для патогена без сопутствующего дефицита железа у хозяина.

С учетом вышесказанного проясняется другая проблема, которая имеет место в условиях сепсиса — развитие анемии. Эта анемия — результат борьбы микробов и макроорганизмов за выживание. Взаимосвязь между запасами железа у пациента с сепсисом (измеряемыми рутинно по уровню сывороточного железа) и инфекцией является сложной и в настоящее время широко обсуждается под эгидой главного вопроса: приводит ли назначение железа к бактериальному росту и есть ли риск прогрессирования инфекции? При этом нельзя забывать о том, что анемия, вызванная дефицитом железа, встречается у тяжелобольных пациентов только в 9 % [63, 64]. Очень часто эта анемия может носить ятрогенный характер, так как количество суточного

забора крови у тяжелобольных пациентов колеблется от 23 до 40 мл в сутки [65] и более.

Существующая сегодня практически повсеместная, а у пациентов с сепсисом — в обязательном порядке, железодефицитная анемия является, по всей видимости, следствием эволюционных механизмов адаптации к постоянной инфекционной угрозе на фоне еще «слабых» побед антибактериальной терапии при сепсисе.

Решит ли трансфузия крови проблему анемии и метаболизма железа у пациентов с сепсисом?

Железо является необходимым питательным веществом почти для всех живых организмов, но его нелегко сделать доступным. Хозяева и патогены вступают в борьбу за металл во время инфекции, что приводит к серьезным изменениям в метаболизме железа хозяина. Указанное взаимодействие может приводить к важным патологическим последствиям, в том числе сепсису, анемии. В свою очередь, анемия, как частое осложнение сепсиса, может быть связана с неблагоприятными исходами.

В противовес сказанному другие исследования показали, наоборот, рост заболеваемости и смертности у пациентов, получающих переливание крови [56]. В исследовании P. Lan (2018) был включен 1891 больной с диагнозом «сепсис» по критериям сепсис-3, из которых у 324 был септический шок. После корректировки для смешанных переменных более высокий квартиль железа был связан с увеличением 90-дневной смертности в регрессионном анализе. Более того, при повышении уровня железа в сыворотке крови у больных с сепсисом наблюдалось поэтапное повышение риска 90-дневной смертности. Авторы сделали заключение, что более высокие уровни железа в сыворотке крови независимо связаны с увеличением 90-дневной смертности в этой большой когорте пациентов с сепсисом [56].

В недавнем исследовании K. Kristof et al. (2018) также отмечено, что у пациентов, получавших трансфузию эритроцитов между 28 днями до развития сепсиса и 28 днями после него ($n = 302$), отмечалась достоверно более высокая 90-дневная летальность (34,1 % vs 19,6 %; $p = 0,004$, анализ Каплана—Мейера). Эта ассоциация оставалась значимой после корректировки в многофакторном регрессионном анализе (отношение рисков 1,68; 95 %-й доверительный интервал 1,03–2,73; $p = 0,035$). У пациентов, получавших трансфузии, также наблюдались достоверно более высокие показатели заболеваемости, такие как баллы по шкале SOFA и длительность пребывания в ОРИТ, по сравнению с пациентами без переливаний ($n = 133$). Авторы делают вывод о том, что анемия и трансфузия ассоциированы с неблагоприятными исходами у пациентов с сепсисом [66].

В метаанализе N. Nielsen et al. (2017), куда были включены 17 исследований, отмечено, что в целом большинство исследований (11 из 17) пришли к следующему выводу: трансфузия в целом не улучшает оксигенацию тканей или микроциркуляцию. Однако межиндивидуальные эффекты были весьма переменными, и более тщательный обзор подгрупп, доступных в 9 исследованиях, показал, что пациенты с аномальной оксигенацией тканей или микроциркуляторными показателями до переливания имели улучшение этих показателей с переливанием, независимо от метода оценки [67]. То есть кому-то стало лучше, а кому-то нет. Этот вывод предлагает новую стратегию для будущих исследований в ОРИТ: использование параметров оксигенации тканей/микроциркуляции для определения потребности в трансфузии, а не произвольной оценки концентрации гемоглобина без учета состояния метаболизм железа.

Авторы обзора C. Dupuis et al. (2017) также констатируют, что на сегодняшний день «...данные о переливаниях эритроцитов у пациентов с сепсисом скудны, а высокая гетерогенность пациентов не позволяет сделать окончательные выводы» [68].

Заключение

Таким образом, данные, представленные в обзоре, позволяют резюмировать, что метаболизм железа должен контролироваться в ОРИТ, и особенно пристально — у пациентов с сепсисом.

Патофизиология расстройств метаболизма железа у пациентов с сепсисом многофакторна. Она включает:

- индуцирование гидролиза фосфатидилхолина мембраны эритроцитов до лизофосфатидилхолина, что повышает экспрессию фосфатидилсерина эритроцитов и сокращает продолжительность жизни эритроцитов;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов, вызванную эритрофагоцитозом, а также сниженным за счет гипоксии эритропоэзом;
- эритропоэз, в свою очередь, нарушен из-за активации воспалительных цитокинов, которые уменьшают пролиферацию предшественника эритроида и уровня эритропоэтина;
- уровни железа сыворотки, низкие за счет увеличения уровня гепсидина в ответ на воспалительные цитокины;
- гепсидин вызывает деградацию ферропортина — экспортера железа, что приводит к секвестрации железа внутри клеток и последующему низкому содержанию железа в плазме;
- в отличие от железодефицитной анемии, пациенты с сепсисом и сопутствующей анемией воспаления имеют не недостаток железа, а скорее сниженную доступность железа.

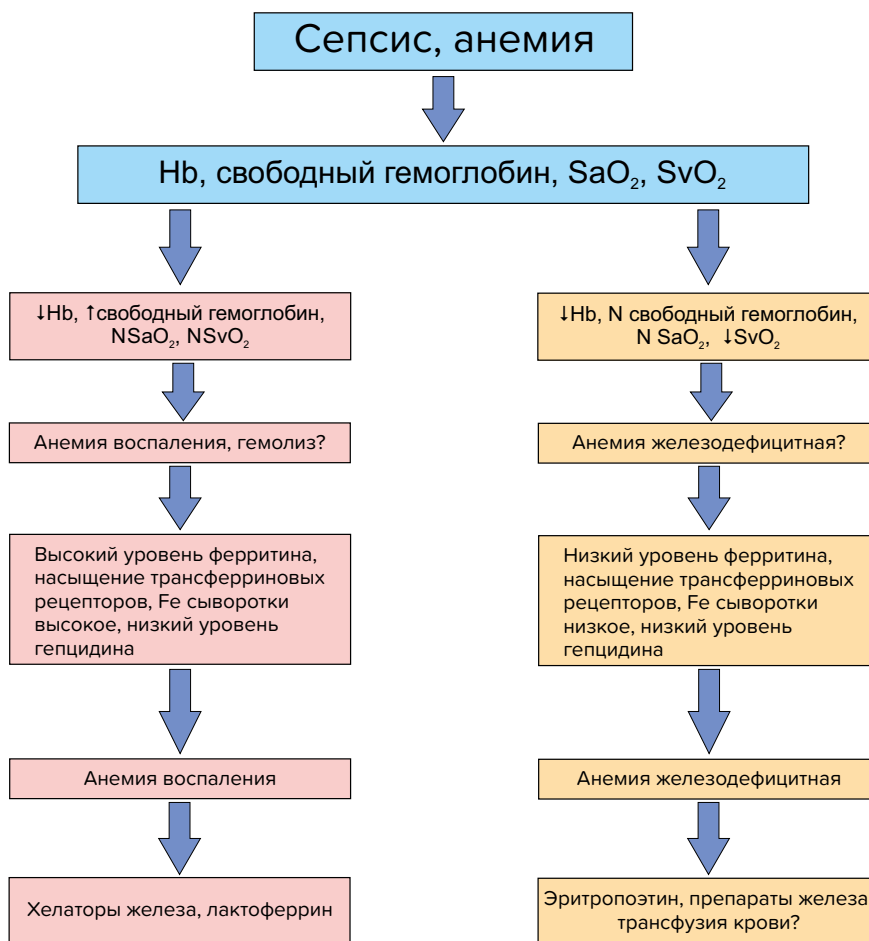


Рис. 1. Алгоритм оценки метаболизма железа у пациента с сепсисом

Так что же несет самый большой риск, когда мы должны переливать и когда мы должны воздержаться? Когда мы должны использовать препараты железа? Должны ли мы иметь фиксированные триггеры для переливания, и если да, то одинаковые у всех пациентов или дифференцированные для разных групп пациентов? Действительно, это более сложные решения, чем первоначально представлялось. Пациенты с сепсисом в ОРИТ очень неоднородны и по-разному реагируют на одно и то же вмешательство.

Для решения этого вопроса разумно будет использовать нижеприведенный алгоритм, построенный с учетом данных, представленных в обзоре.

Как таковые, решения о переливании должны быть строго индивидуализированы с учетом указанных факторов, приведенных в алгоритме, и факторов пациента, таких как возраст и сопутствующие патологии, физиологические переменные, а также значение гемоглобина. Этот подход обеспечит лечение анемии не как симптома, а как гипоксического синдрома (имеющего свои симптомы: снижение Sv, тахипноэ, тахикардию, высокий уровень лактата), когда это необходимо, избегая ненужного использования аллогенных эритроцитов.

Приведенные в обзоре факты являются подтверждением возрастающего интереса к проблеме сепсиса и его связей с железом. Поэтому крайне важно, чтобы фундаментальные исследования продолжали развиваться, с целью более глубокого понимания специфических изменений, происходящих в гомеостазе железа хозяина в ответ на септическую агрессию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Орлов Ю.П. — научное руководство, редактирование статьи; Говорова Н.В., Лукач В.Н., — редактирование статьи; Байтугаева Г.А., Клементьев А.В., Какуля Е.Н. — набор и обработка материала, написание обзора.

ORCID авторов

Орлов Ю.П. — 0000-0002-6747-998X
 Говорова Н.В. — 0000-0002-0495-902X
 Лукач В.Н. — 0000-0002-9440-3235
 Байтугаева Г.А. — 0000-0002-6479-7915
 Клементьев А.В. — 0000-0002-7545-4782
 Какуля Е.Н. — 0000-0002-2811-6051

Литература/References

- [1] *Stomka A., Zekanowska E., Piotrowska K., Kwapisz J.* Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012; 66: 876–887. DOI: 10.5604/17322693.1019651
- [2] *Tandara L., Salamunic I.* Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22 (3): 311–328.
- [3] *Anderson G.J., Fraser D.M.* Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(6): 1559S–1566S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155804
- [4] *Zhang D.L., Ghosh M.C., Rouault T.A.* The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis — an update. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 124. DOI: 10.3389/fphar.2014.00124
- [5] *Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T., et al.* Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008; 88(1): 7–15. DOI: 10.1007/s12185-008-0120-5
- [6] *Schmidt P.J.* Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *J Biol Chem.* 2015; 290(31):18975–18983. DOI: 10.1074/jbc.R115.650150
- [7] *Ganz T.* Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003; 102(3): 783–788.
- [8] *Nemeth E., Ganz T.* Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26: 323–342.
- [9] *Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al.* Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004; 306(5704): 2090–2093.
- [10] *Imam M.U., Zhang S., Ma J., et al.* Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2017; 9(7): pii: E671. DOI: 10.3390/nu9070671
- [11] *Olsson M.G., Allhorn M., Bülow L., et al.* Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for $\alpha(1)$ -microglobulin. *Redox Signal.* 2012; 17(5): 813–846. DOI: 10.1089/ars.2011.4282
- [12] *Runyen-Janecky L.J.* Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3: 55. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00055
- [13] *Dinkla S., van Eijk L.T., Fuchs B., et al.* Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA Clin.* 2016; 5: 186–192.
- [14] *Dutra F.F., Bozza M.T.* Heme on innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 115. DOI: 10.3389/fphar.2014.00115
- [15] *Gozzelino R., Arosio P.* Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(1): 130. DOI: 10.3390/ijms17010130
- [16] *Spitalnik S.L.* Stored red blood cell transfusions: iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfusion.* 2014; 54(10): 2365–2371. DOI: 10.1111/trf.12848
- [17] *Bullen J.J.* The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis.* 1981; 3(6): 1127–1138.
- [18] *Cassat J.E., Skaar E.P.* Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe.* 2013; 13: 509–519. DOI: 10.1016/j.chom.2013.04.010
- [19] *Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Долгих В.Т. и др.* Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований). *Биомедицинская химия.* 2013; 59(6): 700–709.
- [20] *Orlov Yu.P., Lukach V.N., Dolgih V.T., et al.* Kriticheskie sostoyaniya kak logicheskaya i zakonornaya tsep sobyitij v narushenii metabolizma zheleza (obobschenie eksperimentalnyh issledovaniy). *Biomeditsinskaya himiya.* 2013; 59(6): 700–709. (In Russ)]
- [21] *Saito H.* Storage Iron Turnover from a New Perspective. *Acta Haematol.* 2019; 141(4): 201–208. DOI: 10.1159/000496324
- [22] *Becker K.W., Skaar E.P.* Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38(6): 1235–1249. DOI: 10.1111/1574-6976.12087
- [23] *Weiss G., Carver P.L.* Role of divalent metals in infectious disease susceptibility and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(1): 16–23. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.01.018
- [24] *Agranoff D., Krishna S.* Metal ion transport and regulation in Mycobacterium tuberculosis. *Front Biosci.* 2004; 9: 2996–3006.
- [25] *Schmitt M.P., Holmes R.K.* Iron-dependent regulation of diphtheria toxin and siderophore expression by the cloned Corynebacterium diphtheriae repressor gene dtxR in C. diphtheriae C7 strains. *Infect Immun.* 1991; 59(6): 1899–1904.
- [26] *Torres V.J., Attia A.S., Mason W.J., et al.* Staphylococcus aureus fur regulates the expression of virulence factors that contribute to the pathogenesis of pneumonia. *Infect Immun.* 2010; 78(4): 1618–1628. DOI: 10.1128/IAI.01423-09
- [27] *Mazmanian S.K., Skaar E.P., Gaspar A.H., et al.* Passage of heme-iron across the envelope of Staphylococcus aureus. *Science.* 2003; 299(5608): 906–909.
- [28] *Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Глуценко А.В.* Может ли свободный гемоглобин быть маркером тяжести общего состояния при сепсисе? *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018; 1: 48–54.
- [29] *Orlov Yu.P., Dolgih V.T., Gluschenko A.V.* Mozhet li svobodnyiy gemoglobin byit markerom tyazhesti obschego sostoyaniya pri sepsise? *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova.* 2018; 1; 48–54. (In Russ)]
- [30] *Bonneau A., Roche B., Schalk I.J.* Iron acquisition in Pseudomonas aeruginosa by the siderophore pyoverdine: an intricate interacting network including periplasmic and membrane proteins. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 120. DOI: 10.1038/s41598-019-56913-x
- [31] *Wilson B.R., Bogdan A.R., Miyazawa M., et al.* Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential. *Trends Mol Med.* 2016; 22(12): 1077–1090. DOI: 10.1016/j
- [32] *Li N., Zhang C., Li B., et al.* Unique iron coordination in iron-chelating molecule vibriobactin helps Vibrio cholerae evade mammalian siderocalin-mediated immune response. *J Biol Chem.* 2012; 287(12): 8912–8919. DOI: 10.1074/jbc.M111.316034
- [33] *Behnsena J., Raffatellu M.* Siderophores: More than Stealing Iron. *mBio.* 2016; 7(6): e01906–e01916. DOI: 10.1128/mBio.01906-16
- [34] *Hartmann H., Eltzschig H.K., Wurz H., et al.* Hypoxia-independent activation of HIF-1 by enterobacteriaceae and their siderophores. *Gastroenterology.* 2008; 134: 756–767. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.008/
- [35] *Holden V.I., Bachman M.A.* Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics.* 2015; 7: 986–995. DOI: 10.1039/c4mt00333k

- [34] Butt A.T., Thomas M.S. Iron Acquisition Mechanisms and Their Role in the Virulence of Burkholderia Species. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 460. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00460
- [35] Ali M.K., Kim R.Y., Karim R., et al. Role of iron in the pathogenesis of respiratory disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017; 88: 181–195. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.05.003
- [36] Jiang Y., Jiang F., Kong F., et al. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study. *Ann. Intensive Care.* 2019; 9: 67. DOI: 10.1186/s13613-019-0542-7
- [37] Darveau M., Denault A.Y., Blais N., Notebaert E. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care.* 2004; 8(5): 356–362. DOI: 10.1186/cc2862
- [38] Tacke F., Nuraldeen R., Koch A., et al. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2016; 44(6): 1049–1058. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001607
- [39] Boshuizen M., Binnekade J.M., Nota B., et al. Iron metabolism in critically ill patients developing anemia of inflammation: a case control study. *Ann Intensive Care.* 2018; 8(1): 56. DOI: 10.1186/s13613-018-0407-5
- [40] Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133(1): 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
- [41] Lasocki S., Lefebvre T., Mayeur C., et al. Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care.* 2018; 22(1): 314. DOI: 10.1186/s13054-018-2253-0
- [42] Lasocki S., Baron G., Driss F., et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med.* 2010; 36(6): 1044–1048. DOI: 10.1007/s00134-010-1794-8
- [43] Claessens Y.E., Fontenay M., Pene F., et al. Erythropoiesis abnormalities contribute to early-onset anemia in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.200504-561OC
- [44] Van Iperen C.E., Gaillard C.A., Kraaijenhagen R.J., et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2000; 28(8): 2773–2778. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00015
- [45] Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2019; 133: 69–74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003
- [46] Rogiers P., Zhang H., Leeman M., et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1997; 23(2): 159–162. DOI: 10.1007/s001340050310
- [47] Elliot J.M., Virankabutra T., Jones S., et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit Care.* 2003; 7(3): R35–R40. DOI: 10.1186/cc2185
- [48] Ganz T., Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 500–510. DOI: 10.1038/nri3863
- [49] Rodriguez R.M., Corwin H.L., Gettinger A., et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001; 16(1): 36–41.
- [50] Shah A., Roy N.B., McKechnie S., et al. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20(1): 306. DOI: 10.1186/s13054-016-1486-z
- [51] Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133(1): 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
- [52] Shah A., Roy N.B., McKechnie S., et al. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20(1): 306. DOI: 10.1186/s13054-016-1486-z
- [53] Vincent J.L., Baron J.F., Reinhart K., et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002; 288(12): 1499–1507. DOI: 10.1001/jama.288.12.1499
- [54] Islam S., Jarosch S., Zhou J., et al. Anti-inflammatory and anti-bacterial effects of iron chelation in experimental sepsis. *J Surg Res.* 2016; 200(1): 266–273. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.001
- [55] Xia Y., Farah N., Maxan A., et al. Therapeutic iron restriction in sepsis. *Med Hypotheses.* 2016; 89: 37–39. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.01.018
- [56] Lan P., Pan K.H., Wang S.J., et al. High Serum Iron level is Associated with Increased Mortality in Patients with Sepsis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 11072. DOI: 10.1038/s41598-018-29353-2
- [57] Gomes A.C., Moreira A.C., Mesquita G., Gomes M.S. Modulation of Iron Metabolism in Response to Infection: Twists for All Tastes Pharmaceuticals (Basel). 2018; 11(3). DOI: 10.3390/ph11030084
- [58] Ang M.T.C., Gumbau-Brisa R., Allan D.S., et al. DIBI, a 3-hydroxypyridin-4-one chelator iron-binding polymer with enhanced antimicrobial activity. *Medchemcomm.* 2018; 9(7): 1206–1212. DOI: 10.1039/c8md00192h
- [59] Thorburn T., Aali M., Kostek L., et al. Anti-inflammatory effects of a novel iron chelator, DIBI, in experimental sepsis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 67(3–4): 241–250. DOI: 10.3233/CH-179205
- [60] Savage K.A., del Carmen Parquet M., Allan D.S., et al. Iron Restriction to Clinical Isolates of *Candida albicans* by the Novel Chelator DIBI Inhibits Growth and Increases Sensitivity to Azoles In Vitro and In Vivo in a Murine Model of Experimental Vaginitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62. DOI: 10.1128/AAC.02576-17
- [61] Richter K., Thomas N., Zhang G., et al. Deferiprone and Gallium-Protoporphyrin Have the Capacity to Potentiate the Activity of Antibiotics in *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 280. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00280
- [62] Islam S., Jarosch S., Zhou J., et al. Anti-inflammatory and anti-bacterial effects of iron chelation in experimental sepsis. *J. Surg. Res.* 2016; 200: 266–273. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.001.jjinorgbio.2013.01.002
- [63] Dupuis C., Sonnevile R., Adrie C., et al. Impact of transfusion on 2017. *Ann Intensive Care.* 2017; 7(1): 5. DOI: 10.1186/s13613-016-0226-5
- [64] Rodriguez R.M., Corwin H.L., Gettinger A., et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J CritCare* 2001; 16(1): 36–41.
- [65] Salisbury A.C., Reid K.J., Alexander K.P., et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine.* 2011; 171(18): 1646–1653. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.361

- [66] *Kristof K., Büttner B., Grimm A., et al.* Anaemia requiring red blood cell transfusion is associated with unfavourable 90-day survival in surgical patients with sepsis. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 879. DOI: 10.1186/s13104-018-3988-z
- [67] *Nielsen N.D., Martin-Loeches I., Wentowski C.* The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2017; 31(4): 205–222. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.07.003
- [68] *Dupuis C., Sonnevile R., Adrie C., et al.* Review Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017; 7(1): 5.