Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы

Ю.П. Орлов[1], Н.В. Говорова[1], Ю.А. Ночная[1], В.А. Руднов[2]

[1] ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ
[2] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Цель написания обзора. Анализ публикаций в поисковых системах о физиологии и патологии метаболизма железа, патогенезе анемии воспаления у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии для определения показаний и противопоказаний для терапевтического вмешательства.

Методы. Проанализированы статьи в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, EMBASE. Для стратегии поиска использовали слова: «анемия воспаления», «железо и инфекции», «анемия и сепсис», «свободный гемоглобин», «обмен железа» — в период с 1990 по 2018 г. включительно и доступные работы в отечественной (e-library) литературе. Использованы материалы ведущих мировых организаций: World Health Organization, Cochrane Reviews, WSACS, ARDS Clinical Trials Network, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Anesthesiologists, Socety of Critical Care Medicine.

Заключение. Анемия как симптом при критическом состоянии в первую очередь требует определения ее роли в генезе гипоксии. Это должно подтверждаться не только уровнем гемоглобина, как носителя кислорода, но и конкретными критериями гипоксии: анализом газов крови, оценки высоты зубца *ST* по данным ЭКГ и, конечно, уровня лактата крови (более 2 ммоль/л). Анемия же при сепсисе обусловлена внутрисосудистым гемолизом, а гипоферремия — это следствие природной компенсаторной защиты от возможной манифестации инфекции. Введение таким пациентам препаратов железа или донорской крови сопряжено с обеспечением доступа бактерий к железу. В условиях сепсиса и продолжающегося гемолиза целесообразно использование хелаторов, если выявлены высокий уровень ферритина, низкая концентрация гаптоглобина и трансферрина. Решения о переливании крови или введении препаратов железа должны быть индивидуализированы с учетом конкретных факторов пациента, а любые потенциальные преимущества терапии препаратами железа должны быть сбалансированы с риском побочных эффектов.

Anemia of inflammation: features, the necessity for and possibility of correction (literature review)

Yu.P. Orlov[1], N.V. Govorova[1], Yu.A. Nochnaja[1], V.A. Rudnov[2]

[1] Omsk State Medical University of the Ministry of health of Russia
[2] Ural State Medical University of Ministry of health of Russia

The purpose for writing this review. Analysis of publications in search engines about physiological and pathological iron metabolism, pathogenesis of anemia of inflammation that develops in patients in the ICU, to determine possible indications and contraindications for therapeutic intervention.

Methods. Analyzed articles in the medical literature databases, Pubmed, Medline, and EMBASE. The search strategy used for keyword: "anemia of inflammation", "iron and infection, anaemia and sepsis", "free hemoglobin, iron Exchange" in the period from 1990 up to 2018, inclusive and affordable domestic work (e-library) literature. The materials used by the world's leading organizations World Health Organization, the Cochrane Reviews, WSACS, ARDS ARTS CENTRE Clinical Trials Network, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Anesthesiologists, Society of Critical Care Medicine.

Conclusion. Anemia as a symptom, in critical condition in the first place, requires a definition of its role in the genesis of hypoxia. This should be supported by not only hemoglobin levels, as a carrier of oxygen and hypoxia specific criteria: analysis of blood gases, assess the height of tooth *ST* according to ECG and, of course, blood lactate level (more than 2 mmol/l). Anemia when sepsis is caused by intravascular hemolysis and gipoferremija is a consequence of natural compensatory protection from possible manifestations of infection. The introduction of such patients with iron or blood donations entail access to iron bacteria. In the context of sepsis and continuing to use the hemolysis chelators, if revealed high levels of ferritin, low concentration of gaptoglobina and transferrin. Decision on blood transfusion or iron supplementation should be individualized, taking into account the specific factors of the patient, and any potential benefits of therapy drugs iron should.

Ключевые слова:
анемия воспаления, железо, метаболизм железа

✉ *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., Ночная Ю.А., Руднов В.А. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;1:20–35.

Keywords:
anemia of inflammation, iron, iron metabolism

✉ **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, Nochnaja YuA, Rudnov VA. Anemia of inflammation: features, the necessity for and possibility of correction (literature review). Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;1:20–35.

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35

Введение

Анеми́я (от др.-греч. ἀν- — приставка со значением отрицания + αἷμα — «кровь»), или малокровие, — группа клинико-гематологических синдромов, общим моментом для которых является снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объема эритроцитов). Термин «анемия» без уточнения не определяет конкретного заболевания, т. е. анемию следует считать одним из симптомов различных патологических состояний.

Анемия воспаления является наиболее распространенным гематологическим расстройством и рассматривается сегодня как неспецифическая анемия, которая может вызвать не только диагностические трудности, но и терапевтические проблемы, особенно у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В обсервационном когортном исследовании CRIT был проведен анализ 4892 больных, которые находились в критическом состоянии в реанимационных отделениях [1, 2], где было показано, что анемия воспаления развивается у тяжелобольных в течение 30 дней. Средний уровень гемоглобина у тяжелобольных прогрессивно снижался за 30-дневный период, несмотря на переливание крови, и являлся независимым предиктором увеличения смертности и продолжительности пребывания у тяжелобольных пациентов [2].

В недавнем исследовании Joosten E., Lioen P. среди госпитализированных пожилых пациентов с анемией (191 человек) в 70 % случаев отмечалась анемия воспаления. Развитие анемии у 16 % больных было неразрывно связано с хронической почечной недостаточностью. Но из числа всех больных с воспалительной анемией 71 % страдали острой инфекцией, 12 % — раком, 16 % — хронической инфекцией [3].

В классическом исследовании Cartwright G.E. было показано, что анемия воспаления — это анемия тяжелых пациентов, длительно находящихся в ОРИТ по различным причинам (политравма, сепсис, острые расстройства мозгового кровообращения, пневмония) и подвергающихся постоянной бактериальной агрессии. Анемия воспаления обычно легкой или средней степени тяжести, и эритроциты, как и уровень общего гемоглобина, не могут показать какие-либо стигмы дефицита железа, т. к. именно дефицит железа в данном случае отсутствует или часто несущественный, а в ряде случаев, напротив, выявляется высокий уровень железа [4].

Целью для написания настоящего обзора являлся анализ публикаций о физиологическом и патологическом метаболизме железа, патогенезе анемии воспаления, развивающейся у пациентов в ОРИТ, для определения возможных показаний и противопоказаний для терапевтического вмешательства. Проанализированы статьи в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, EMBASE. Для стратегии поиска использовались запросы по ключевым словам: «анемия воспаления», «железо и инфекции», «анемия и сепсис», «свободный гемоглобин», «обмен железа» в период с 1990 по 2018 г. включительно и доступные работы в отечественной (e-library) литературе. Также использовались материалы ведущих мировых организаций: World Health Organization, Cochrane Reviews, WSACS, ARDS Clinical Trials Network, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Anesthesiologists, Society of Critical Care Medicine.

Физиология метаболизма железа

Гемоглоби́н (от др.-греч. αἷμα — кровь + лат. globus — шар) (Hb или Hgb) — сложный железосодержащий белок жи-

вотных, обладающих кровообращением, способный обратимо связываться с кислородом, обеспечивая его перенос в ткани. Если слышишь слово «анемия», то следующее слово — «гемоглобин». Большой вклад в исследование структуры и функционирования гемоглобина внес Макс Фердинанд Перуц, получивший за это в 1962 г. Нобелевскую премию и показавший структуру гемоглобина, который является сложным белком класса хромопротеинов, т. е. в качестве простетической группы здесь выступает гем — порфириновое ядро, содержащее железо.

У здоровых людей количество железа в организме поддерживается в пределах 4–5 г (80–95 мг/кг у женщин и 120–125 мг/кг у мужчин) [5]. Сегодня хорошо изучены процессы поглощения и рециркуляции железа, которые обеспечивают ежедневную потребность в синтезе гемоглобина. Деградация стареющих эритроцитов с помощью селезеночных макрофагов составляет 90 % от общей переработки железа, чем обеспечиваются основные потребности в железе, а остальные 10 % поступают из пищевого рациона [6].

Из-за высокой токсичности общее количество железа в организме строго отрегулировано, что создает фактически закрытую систему. Универсальность железа для организма обусловлена его способностью активно участвовать в окислительно-восстановительных реакциях за счет перехода между Fe^{3+} и Fe^{2+} валентным состоянием [7], что позволяет ионам Fe^{2+} реагировать с пероксидами и образовывать разрушительные гидроксильные и липидные радикалы [8]. Поэтому гомеостаз железа жестко регулируется на клеточном, тканевом и системном уровнях [9].

В организме взрослого человека большая часть железа присутствует в клетках: 2,6 г (57 %) в гемоглобине эритроцитов, 0,4 г (9 %) в миоглобине, 1,5 г приходится на негемовые запасы — ферритин и трансферрин, гемосидерин. Принципиально, что у млекопитающих нет известных активных систем для выведения железа [10]. Выделение железа в организме человека практически отсутствует, не превышая 32–285 мкг с мочой и калом и посредством шелушения кожи. И наоборот, употребление железа из рациона млекопитающих строго регламентировано. Оно происходит в двенадцатиперстной кишке и только в двухвалентной форме (Fe^{2+}). В пище железо может присутствовать в двух видах: (Fe^{3+}) — окисная форма и (Fe^{2+}), или закисная форма. Из поступающих с пищей ежедневно 10–20 мг железа абсорбируется только 1–2 мг, но у беременных абсорбция может достигать и 3–5 мг [10].

В проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки железо связывается с белком-транспортером (DMT-1). DMT-1 — это специальный белок-носитель, который переносит железо (Fe^{3+}) через мембрану энтероцита в кровоток один раз, и на его синтез требуется 4–6 ч, поэтому при частом приеме препаратов железа адсорбция снижается, а количество железа в кишечнике, напротив увеличивается [10].

Транспорт и депонирование железа осуществляются трансферрином (Fe^{3+}) с помощью трансферринового рецептора и ферритином (Fe^{3+}) [10]. В крови оно окисляется до Fe^{3+} церулоплазмином и присоединяется к апо-трансферрину. Трансферрин пиноцитируется клетками ретикулоэндотелиальной системы и оказывается внутри лизосом, где от него отщепляется железо и восстанавливается до Fe^{2+} эндогенными восстановителями: НАДН, аскорбатом, цистеином, глутатионом. Апо-трансферрин выводится обратно в кровь, образуя свободный пул железа (или «транзиторный пул»), которое транспортируется в места синтеза железосодержащих белков (печень) либо попадает в так называемый «медленно обменивающийся пул» [10].

В сыворотке крови и лимфе железо полностью и прочно связано с белком (Fe^{3+}), и общее его количество не превышает обычно 7 мг. Содержание свободного железа в различных средах организма не превышает 10^{-18} мкмоль, что можно рассматривать как нулевой уровень [11]. Степень связи столь тесна, что при достаточном синтезе трансферрина в печени исключается (даже теоретически) факт присутствия 1 атома железа в литре крови [11–12]. Константа связывания железа трансферрином составляет 10^{30}, а количество свободного железа в равновесии с трансферрином — 6×10^{-9} мкмолей, что в 108 раз меньше, чем требуется для роста бактерий [11].

Свойства трансферрина тесно связаны с присутствием другого белка сыворотки — церулоплазмина, обладающего ферроксидазной активностью [13]. В окислительных реакциях с участием ионов Fe^{2+} церулоплазмин является основным антиоксидантом плазмы крови, или своеобразной «ловушкой» для активных форм кислорода [13]. Поэтому увеличение концентрации церулоплазмина приводит к усилению антиоксидантной защиты [10, 13].

Запасы железа наилучшим образом отражает ферритин, и сегодня он является одним из немногих маркеров расстройств обмена железа. Из ферритина железо может вернуться в свободный пул. Но для этого необходимо, чтобы внутрь ферритина проник восстановитель, способный восстановить Fe^{3+} из гидроокиси [10]. В форме Fe^{2+} оно выходит из ферритина и попадает в транзиторный пул только в кислой среде [10].

Регуляция железа в сыворотке крови осуществляется с участием ряда белков, гепсидина, церулоплазмина, ферритина, трансферрина, гаптоглобина, гемопексина, лактоферрина и других. Физиологическая роль присутствия указанных белков в сыворотке заключается в том, чтобы сводить до минимума количество свободного (ионизированного) Fe^{2+} железа, содержащегося как внутри клетки, так и во внеклеточных жидкостях [9]. Они всегда находятся в железодефицитном состоянии (Fe^{3+}), и это имеет глубокий физиологический смысл. В клетках тканей железо сконцентрировано в митохондриях, где оно включено в состав ферментов цитохромов (Fe^{3+}), ответственных за процессы тканевого дыхания [13].

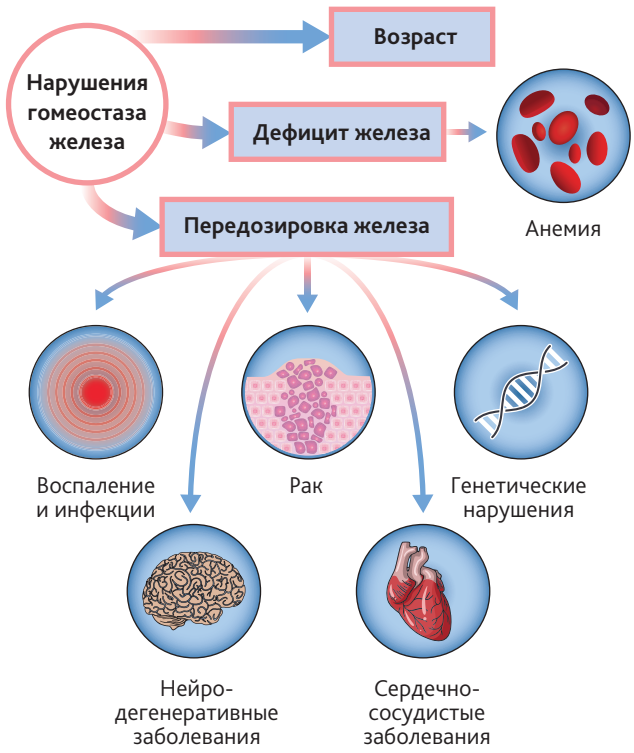

Рис. 1. Важность железа в патофизиологических условиях (*пояснение в тексте*). Адаптировано по Gozzelino R., Arosio P. [10]

Железо также включено в состав различных ферментов, сконцентрированных в многочисленных клетках, как крови, так и различных тканей. Клетки эритроидного ряда костного мозга, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы ретикулоэндотелиальной системы всегда находятся в только в восстановленном (Fe^{3+}) состоянии [13].

Контроль за постоянным физиологическим гемолизом стареющих эритроцитов опять же осуществляет целый блок белков. Как отмечено в работе J.D. Belcher, «...Несмотря на важность гема для аэробной жизни, организм делает все возможное, чтобы защитить себя от гема, который сбежал из своего нормального клеточного отсека. Внеклеточный и внутриклеточный механизмы защиты эволюционировали так, чтобы защитить организм от гема, создав гаптоглобин, гемопексин, альбумин, α_1-микроглобулин, гемоксигеназу-1, ферритин, трансферрин и лактоферрин» [14]. На рис. 1 показано, что в процессе жизни нарушения гомеостаза железа связаны с различными патофизиологическими состояниями, которые включают анемии (iron deficiency) и перегрузки железа (iron overload). В частности, непрерывно возрастает накопление тканевого железа с возрастом (aging), которое играет важную роль при воспалении и инфекции (inflammation & infection), раковых (cancer), генетических (genetic disorders), сердечно-сосудистых (cardiovascular diseases) и нейродегенеративных заболеваниях (neurodegenerative diseases).

Баланс железа жестко регулируется для предотвращения пагубных последствий, не столько его дефицита, сколько перегрузки железом. Гепсидин (или «антимикробный пептид», как он назывался первоначально) является ключевой фигурой в регуляции гомеостаза системного железа [15]. Он подавляет поглощение железа из кишечника и его освобождение из эритроцитов и макрофагов. Гепсидин изменяет общее количество железа, хранимого в организме, и регулирует доступность железа не только для эритропоэза, но и для бактерий [16]. Производство гепсидина в печени модулируется множественными физиологическими стимулами, включая загрузку железа, его блокаду при воспалении и эритропоэтическую активность при гипоксии [17, 18].

Таким образом, большинство авторов постулируют:

- анемия при воспалении имеет место всегда, и это обусловлено наличием классических признаков воспаления (где ведущими являются отек, ишемия), приводящих к расстройствам микроциркуляции, гипоксии, ацидозу и повреждению мембраны эритроцита;
- метаболизм железа строго контролируется, что обусловлено его высоким восстановительно-окислительным потенциалом, его токсичностью для любых клеточных структур;
- наличие свободного от связей железа (Fe^{2+}) в организме исключается полностью, что обеспечивает некий вариант «стерильности» тканей и не позволяет манифестировать бактериальной агрессии;
- железо всегда доступно только для основных биологических функций, это не позволяет железу проявлять его цитотоксические эффекты;
- механизмов для экскреции железа в организме человека нет, и это общебиологическая тенденция для всех зависимых от кислорода живых существ.

Патологические аспекты метаболизма железа и их реализация в условиях воспаления

Самые тяжелые окислительные повреждения клеточных мембран генерируются только с участием железа в окислительно-восстановительных реакциях (реакция Фентона, Хабера—Вайса, Осипова) с продукцией гидроксильного и липидного радикалов. Как было показано во многих исследованиях, это является основной причиной запрограммированной гибели клеток и повреждения тканей, которое может быть повышено только за счет неправильной компартментализации этого металла, а не его общего накопления [19].

Метаболизм железа в условиях активации процессов свободнорадикального окисления

В условиях развития воспаления (ишемия, гипоксия, ацидоз, инфекция), массивного повреждения тканей, развития шока на уровне клетки создаются условия для реализации процессов свободнорадикального окисления (СРО). Ишемия, гипоксия и ацидоз индуцируют чрезмерный синтез свободных радикалов (O^{-2} и H_2O_2), что при несостоятельности системы антиоксидантной защиты приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10, 13]. Именно СРО и ПОЛ создают условия для повреждения клеточных мембран (в первую очередь эритроцитов и эндотелиоцитов) и мембран митохондрий [20, 21]. Гемолиз эритроцитов и выход свободного гемоглобина в кровоток, как и появление цитохромов в цитозоли клетки, способствует развитию реакций Фентона, Хабера—Вайса и Осипова даже в условиях минимального количества кислорода:

$$Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot O^{-2} \text{ (реакция Фентона).}$$

Дальнейшее превращение супероксидного радикала может пойти разными путями. Супероксид под действием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в перекись водорода или разлагается нерадикальным путем под действием каталазы и глутатионпероксидазы [21]. Однако при взаимодействии O^{-2} с окисью азота образуется пероксинитрит (мощный вазоконстриктор), повреждающий эпителий и нарушающий регуляцию сосудистого тонуса и артериального давления [22]. Некоторые исследования указывают на факт инактивации СОД в очаге повреждения даже при сравнительно небольшом снижении уровня pH [21].

Во втором случае мощный гидроксильный радикал образуется при наличии в биологической системе (клетке) перекиси водорода и опять же Fe^{2+}:

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH + {}^{-}OH\cdot$$
(реакция Хабера—Вайса).

Третий путь окислительного повреждения биомолекул связан с появлением новых свободных радикалов в результате взаимодействия несвязанных ионов железа с органическими гидроперекисями:

$$Fe^{2+} + LOOH \rightarrow Fe^{3+} + {}^{-}OH\cdot + LO\cdot$$
(реакция Осипова).

Образующийся при этом липоксидрадикал (LO·) дает начало новым цепям окисления липидов [21].

Три перечисленные выше реакции являются универсальным физиологическим процессом, характерным для любого вида клеток и тканей [12]. При любом критическом состоянии универсальный процесс синтеза свободных радикалов принимает катастрофические размеры и скорости. Причиной тому является избыток ионов Fe^{2+} [20].

Следует отметить, что трансферрин, лактоферрин и церулоплазмин являются белками острой фазы воспаления и способны быстро и значительно повышать свою концентрацию в результате нарушения гомеостаза при воспалении [23]. Авторы также отмечают, что снижение уровня сывороточного железа при развитии многих воспалительных процессов объясняет существенное снижение концентрации трансферрина и, напротив, рост концентрации лактоферрина. Kruzel M.L. et al. отмечают важную роль лактоферрина в межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток, что выражается в способности мононуклеарных фагоцитов поглощать лактоферрин. Это, в свою очередь, приводит к угнетению образования гидроксильного радикала и тем самым к защите клетки от аутопероксидации мембран [24].

Роль гемолиза и свободного гемоглобина при воспалении

Исследования многих авторов указывают на параллелизм между степенью сосудистой агрегации эритроцитов и тяжестью течения основного заболевания, будь то геморрагический или травматический шок или перитонит [25], что в дальнейшем приводит к полной закупорке капилляров, остановке капиллярного кровообращения и, естественно, к внутрисосудистому гемолизу эритроцитов [26].

Гемолиз приводит к высвобождению гемоглобина, а катаболизм гемоглобина продуцирует гем, который является высокоцитотоксическим прооксидантом [27]. В устойчивом состоянии белок-поглотитель гаптоглобин связывает гемоглобин, а гем катаболизируется ферментом гемоксигеназой-2 (НО-2). Но когда этот гомеостатический процесс перегружен (выраженный гемолиз или массивное повреждение тканей с выходом в кровоток миоглобина), свободный гем нейтрализуется гемопексином и деградирует до моноксида углерода, железа и биливердина, индуцируемого изоформой гемоксигеназы НО-1 [28]. Поэтому высокая исходная концентрация билирубина (как продукта метаболизма гема) отмечается у большинства пациентов с политравмой, с сепсисом и является следствием массивного гемолиза, сопряженного с высоким уровнем сывороточного железа [29, 30].

Роль гемолиза и свободного гемоглобина при реперфузии

Именно свободному гемоглобину принадлежит отдельная, если не основная, роль в инициации воспалительного каскада и развития эндотелиальной дисфункции [31]. За сутки система транспорта и депонирования железа может перенести и депонировать только от 50 до 98 мг железа [10]. Выход же большого количества свободно-

го железа (свободный гемоглобин в условии ацидоза быстро окисляется до конечного этапа — Fe^{2+}) происходит при отсутствии должного кровотока и должного количества железосвязывающих и железотранспортирующих белков в локальном участке кровообращения [31–33]. Количество разрушенных эритроцитов можно представить, например, с учетом интенсивности кровообращения в кишечнике, протяженности капиллярного русла кишечника с постоянным наличием в капилляре как минимум 30–40 эритроцитов [34]. Недостаточность «трансферриновой емкости» способствует циркуляции свободного гемоглобина и ионов Fe^{2+} в кровотоке (что подтверждается увеличением концентрации свободного гемоглобина в период реперфузии), поступлению в микроциркуляторное русло печени, кишечника и поджелудочной железы, где железо оказывает прямое токсическое действие на мембраны клеток [31–33], свидетельствующих в первую очередь о тяжести тканевой гипоксии [35].

Роль гемолиза и свободного гемоглобина при сепсисе

Свободный гемоглобин все больше и больше играет центральную роль в патогенезе сепсиса, будучи мощным предиктором исхода пациента. Поэтому ряд авторов подчеркивает необходимость продолжения изучения механизмов гемолиза, вызванного сепсисом, с целью определения возможных терапевтических принципов. Сегодня уже известны наиболее важные и ранние триггеры гемолиза при сепсисе. Это сочетание ряда факторов: реакция активации комплемента; диссеминированная внутрисосудистая коагуляция; остановка потока крови в капиллярах; ограничение глюкозы в эритроцитах; изменение свойств мембраны красных кровяных клеток; наличие гемолитических патогенов и апоптоз эритроцитов [36].

В исследовании Brauckmann S. et al. проверили гипотезу центральной роли свободного гемоглобина в патогенезе сепсиса и выяснили, что как токсичный липополисахарид (LPS), так и нетоксичный (RS-LPS) вызывают гемолиз с помощью прямых мембранных эффектов. При этом гемолиз не зависит от системы комплемента и активации толл-зависимых рецепторов (TLR-4). Авторами было установлено, что инкубация эритроцитов с LPS приводит к выраженному и зависимому, как по времени, так и по концентрации, повышению уровня свободного гемоглобина и активности лактатдегидрогеназы как в цельной крови, так и в промытых эритроцитах. Изменение целостности и уменьшение жесткости мембран эритроцитов были обусловлены уменьшением их осмотического сопротивления [37].

Говоря о роли железа в развитии сепсиса, нужно отметить, что все бактерии нуждаются в железе для своего развития [38]. Более того, существует строгая корреляция между доступностью ионов железа и вирулентностью микроорганизма [38–41]. Патогенные микробы эволюционировали и создали специализированные механизмы для получения железа от хозяина во время инфекции (некое «железное пиратство»). Железо и содержащие его белки представляют прямой интерес для всех патогенных бактерий, и в данном случае снижение общего гемоглобина без наличия активного кровотечения является следствием конкуренции бактерий с макроорганизмом за ионы железа [42]. В связи с этим вполне закономерно, что снижение концентраций сывороточного железа, ферритина и уменьшение степени насыщения трансферрина при сепсисе трактуется авторами как проявление защитного природного механизма [38–41].

В исследовании Yamaguchi M. было обнаружено, что *S. pneumoniae* уклоняются от агрессивного влияния антибиотиков, нейтрофилов и H_2O_2 в присутствии эритроцитов человека. Общепризнано, что вторжение в эритроциты обеспечивает бактериальные патогены рядом преимуществ, включая защиту от иммунной системы, снижение эффективности лечения антибиотиками и питательную ценность. Таким образом, эритроциты предоставляют приют для *S. pneumoniae*. Кроме того, вполне возможно, считают авторы, что эта способность к вторжению связана с фактом — пенициллин G не убивает *S. pneumoniae* после того, как они вторглись в эритроциты [43].

В этом же случае ферритин, депонированный в кишечнике и вышедший в кровоток с целью связывания железа, в условиях ацидоза и при воздействии супероксидного радикала меняет свою валентность ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) и становится «легкой добычей» для бактерий [13]. Доступность железа для бактерий обеспечивается за счет собственных гемолитических свойств [39] или за счет активации процессов СРО, повреждения активными радикалами кислорода мембран эритроцитов, последующего гемолиза, выхода свободного гемоглобина и его метаболизма по пути «гем → гемин → Fe^{2+}». Данная ситуация усугубляется тем, что в очаге воспаления отсутствуют нормальный кровоток и должное количество железосвязывающих белков, за исключением лактоферрина, сконцентрированного в нейтрофилах [39].

Компенсаторные механизмы при анемии воспаления

Острая или хроническая анемия приводит к включению компенсаторных реакций, налагающих дополнительную нагрузку на тяжелобольных пациентов, многие из которых имеют ранее существовавшие сердечно-легочные заболевания. Да, острое изоволемическое уменьшение концентрации гемоглобина ниже 50 г/л среди здоровых людей приводит к прогрессивным повышениям «цены» сердечной деятельности в виде снижения доставки и потребления кислорода и снижения сердечного индекса, но без доказательств гипоксии тканей [44]. В исследовании Weiskopf R.B. у добровольцев до и после удаления

900 мл крови измеряли сердечно-сосудистые параметры, артериальное и смешанное венозное содержание кислорода, насыщение оксигемоглобином и уровень лактата в артериальной крови. Оказалось, что острое изоволемическое снижение концентрации Hb в крови до 50 г/л у здоровых людей не дает признаков недостаточной доставки кислорода, что подтверждается отсутствием изменений концентрации кислорода в артериальной и венозной крови и уровня лактата в плазме. Анализ мониторинга показывает, что при данной концентрации гемоглобина в этой здоровой популяции ишемия миокарда будет происходить крайне нечасто [44].

Даже более тяжелая анемия может быть «терпима» в хроническом ее варианте (анемия воспаления) вследствие изменений на клеточном уровне, обусловленных транскрипцией генов и увеличением гипоксического выживания [45]. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких есть более высокая минутная вентиляция при наличии анемии [46] и, наоборот, меньшая вентиляция — у пациентов с полицитемией во время физических упражнений [47]. Однако в какой степени эти впечатляющие компенсаторные изменения могут произойти у тяжелобольных пациентов, неизвестно.

Причины анемии у больных отделений реанимации и интенсивной терапии

Как было описано более чем 60 лет назад, заметное снижение концентрации сывороточного железа в организме человека и у собак отмечалось уже в течение первых нескольких дней после развития системной инфекции или воспаления [48, 49].

Сегодня роль железа в интенсивности бактериального роста и увеличение риска заражения при введении препаратов железа являются биологически обоснованным и доказанным фактом [50–54]. Развитие гипоферремии наблюдалось у мышей с экспериментальной менингококковой инфекцией или воспалением — в ответ на введение разных агрессивных сред [55–58]. Гипоферремия, вероятно, способствует защите организма-хозяина от инфекции за счет уменьшения доступности железа для микробов [59, 60], т. к. обычно большая часть железа, поставляемого в плазму (около 20–25 мг/сут), утилизируется макрофагами, участвующими в переработке старых эритроцитов. И только 1–2 мг/сут поступает при абсорбции железа из двенадцатиперстной кишки, с дополнительными малыми количествами, получаемыми из железа, хранящегося в гепатоцитах [61]. Оказалось, что воспаление или инфекция приводили к задержке появления радиоактивного железа не только в микроциркуляции, но и в костном мозге. И напротив, накопление железа было отмечено в макрофагах (ретикулоэндотелиальная система), как у пациентов, так и у экспериментальных животных [62, 63].

В исследовании Spitalnik S.L. было отмечено, что экстраваскулярный гемолиз, обусловленный поглощением эритроцитов клетками мононуклеарной системы фагоцитов (например, клетками Купфера в печени и селезеночными макрофагами), является особенно важным механизмом для очистки как нормально стареющих эритроцитов, так и патологически поврежденных. Макрофаги, как пишут авторы, поглощают эритроциты через сигналы «найди меня» и сигналы «съешь меня» [64].

Исходя из этих представлений, авторы разработали «железную гипотезу» (рис. 2), которая постулиру-

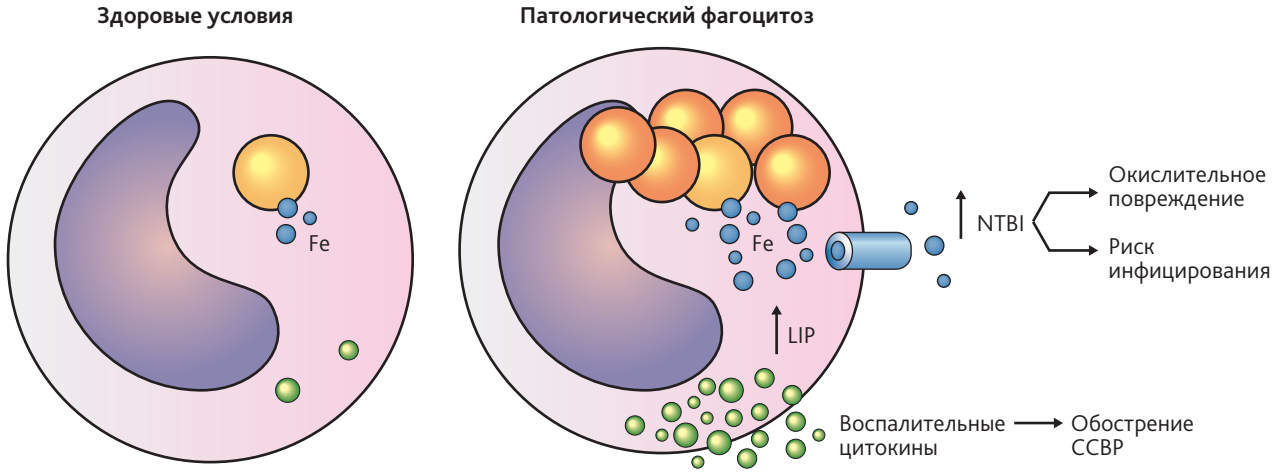

Рис. 2. Схематическое представление «железной гипотезы» (*пояснение в тексте*). Адаптировано по Noyes W.D., Bothwell T.H., Finch C.A. [64]

LIP — лабильный пул железа; NTBI — трансферрин, не способный связать железо; ССВР — синдром системной воспалительной реакции

ет, что общая концепция роли железа при воспалении связана с быстрым внесосудистым гемолизом, происходящим в результате любого повреждающего процесса. В здоровых условиях (steady stat) единственными эритроцитами, удаляемыми из циркуляции, являются те, которые проходят через нормальное старение (~1 % всех эритроцитов в день). При патологическом фагоцитозе (pathological phagocitosis) метаболизм большого количества гемоглобина из «проглоченных» эритроцитов быстро повышает внутриклеточные «свободные» уровни железа (*голубые круги*, рис. 2) в лабильном внутриклеточном бассейне. Через сигнальный канал трансдукции усиливаются выработка и секреция провоспалительных цитокинов (inflammatory cytokines; *зеленые круги*, рис. 2), что приводит к выраженности синдрома системного воспалительного ответа (exacerbation of SIRS). Кроме того, избыточное «свободное» железо экспортируется из клетки через ферропортин (*голубой цилиндр*), или физиологический канал экспорта железа. Если же количество экспортируемого железа превышает связывающую способность трансферрина, то синтезируется специальный трансферрин (non-transferrin bound iron — NTBI) — неспособный связать железо, что вызывает окислительный стресс (oxidative demage) и усиливает пролиферацию патогена (infection risk) [64]. В моделях животных было показано, что размножение бактерий может быть управляемым процессом достаточности для них железа и, напротив, подавления размножения путем железного «голода» [65]. Кроме того, железо-перегруженные мыши имели тенденцию к развитию более тяжелых кишечных инфекций [66].

Главным «режиссером» анемии воспаления оказался гепсидин (или «антимикробный пептид»). Именно с его подачи при манифестации воспаления происходит угнетение синтеза эритроцитов с достаточным уровнем гемоглобина, что приводит к развитию анемии воспаления (рис. 3). Анемия воспаления характеризуется недостаточной выработкой эритроцитов в условиях низкого уровня сывороточного железа и низкой связывающей способности железа (т. е. низкого уровня трансферрина), несмотря на сохраненные или даже увеличенные запасы железа в макрофагах и в костном мозге.

Только гепсидин тормозит недостаточное поступление железа для синтеза молодых эритроцитов [40]. Воспаление стимулирует повышение выработки железорегулирующего пептида — гепцидина в гепатоцитах и синтез провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6), что подавляет эритропоэз. Гепсидин уменьшает поставку железа от макрофагов к «новорожденным» эритроцитам. Это ухудшает развитие всего эритроидного ростка костного мозга и приводит к анемии. Когда же воспаление разрешается, уровни гепсидина и ИЛ-6 уменьшаются, что позволяет железу быть экспортированным от макрофагов к эритроцитам и повышать эритропоэз [40]. Анемия воспаления, без сомнения, является признаком критического заболевания

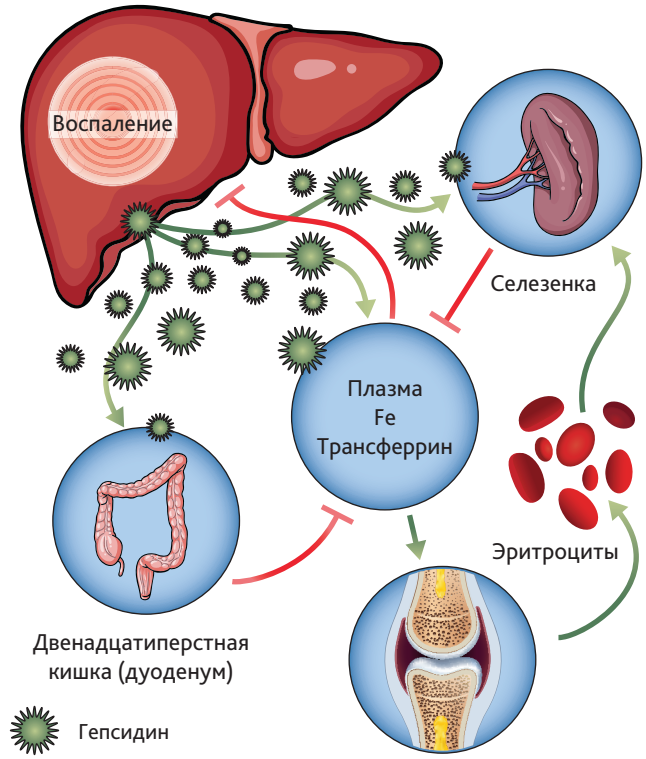

Рис. 3. Гепсидин в ответ на воспаление обеспечивает гипоферремию путем блокировки главных путей поступления железа в плазму (главным образом железа от селезеночных и печеночных макрофагов, но также и железа, адсорбируемого из двенадцатиперстной кишки). Длительная гипоферремия ограничивает доступность железа для синтеза гемоглобина и эритропоэза, вызывая анемию воспаления. Адаптировано по Butt A.T., Thomas M.S. [40]

и возникает у 95 % пациентов, находящихся в ОРИТ [67, 68]. Причиной анемии у этих пациентов часто является многофакторность, включая кровопотерю, низкое потребление питательных веществ, а также ятрогенные факторы, такие как гемодилюция и частый забор крови для лабораторного исследования. По мнению Sihler K.C и Napolitano L.M., анемия воспаления характеризуется снижением у пациентов выработки эритроцитов, сокращением продолжительности жизни красных клеток крови, что является следствием изменений в метаболизме железа, которые оказывают прямое влияние на эритропоэз [69].

Но дефицита железа при этом в организме нет! Так, по данным M. Piagnerelli, несмотря на одинаковый общий анализ крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула) в 1-й день пациенты с сепсисом имели достоверные более низкие концентрации в сыворотке железа, трансферрина, коэффициент насыщения трансферрина, но высокие концентрации ферритина, основного пока-

зателя железного депо, чем пациенты без септического процесса [70]. Эти изменения были связаны с более низким количеством ретикулоцитов. Примечательно, что в 1-й день уровень С-реактивного белка отмечался выше у септических, чем у не септических больных и при этом был напрямую связан с высокими концентрациями ферритина и обратно коррелировал с концентрацией трансферрина и коэффициентом насыщения трансферрина. Через 3 дня концентрации в сыворотке железа и трансферрина были идентичны как у больных с сепсисом, так и у не септических и не изменялись до 5 суток пребывания в ОРИТ [70]. Авторы также заявляют, что выявленные изменения являются следствием расстройств в метаболизме железа, которые оказывают прямое влияние на эритропоэз.

Экспериментальные исследования среди добровольцев, которым вводили умеренные дозы липополисахарида, показали примерно 50%-е уменьшение сывороточного железа уже через 24 ч [61]. В другой группе добровольцев введение в течение 3 ч ИЛ-6 сопровождалось падением уровня железа в сыворотке крови в среднем на 30 % уже спустя 2 ч [71]. Сегодня известен факт влияния воспалительных цитокинов на обмен железа, что может препятствовать дифференциации эритроидных предшественников и вообще, по мнению Weiss G., может сократить продолжительность жизни зрелых эритроцитов. Так, например, инкубация эритроцитов здоровых доноров плазмы с кровью от пациентов с септическим шоком привела к увеличению объема эритроцитов, т. е. к изменениям, которые могут сократить выживаемость эритроцитов за счет угрозы гемолиза [72].

Наличие почечной недостаточности также может усугубить последствия воспаления, и этот факт снова связан с метаболизмом железа [73]. Уремия способствует накоплению активных форм кислорода и окислению мембранных белков эритроцитов. Считается, что эти изменения не только ускоряют разрушение эритроцитов, но и способствуют прямому повреждению тканей [74]. Например, по данным Brookhart M.A. et al., результаты клинических данных от 117 050 пациентов, находящихся на хроническом диализе, выявили связи между дозой железа и манифестацией инфекции. Это не явилось для авторов неожиданным, т. к. был выявлен риск инфекции, связанный с различными методами дозирования железа у пациентов, проходящих хронический гемодиализ [75]. Хотя относительный риск был мал, но абсолютный риск — большой, предполагающий, что введение болюсом препаратов железа может потенцировать дополнительные 25 случаев госпитализированных инфекций в год на 1000 диализных пациентов. Авторы также наблюдали увеличенный риск инфекции, связанный с ежемесячным приемом железа в дозе бóльшей, чем 200 мг в сутки [75, 76].

Как показали данные некоторых исследований, у большинства пациентов с анемией воспаления ферритин сыворотки имеет нормальный уровень или высокий, что отражает стимулирование синтеза ферритина как воспалением, так и нагрузкой железом макрофагов [59]. Давно известно, что для провокации латентного пиелонефрита рекомендуется введение 50 мг железа, а по истечении 3 ч собирается моча и исследуется содержание лейкоцитов. Проба считается положительной, если за 1 ч выделение лейкоцитов с мочой превышает 19 000 клеток и увеличивается на 100 % по сравнению с исходными данными. Это все написано в доступной литературе [77].

По данным О.Ф. Лыковой и соавт., в ликворе у больных с гнойным менингитом регистрируется резкое (в 220 раз!) увеличение концентрации лактоферрина. Индивидуальные колебания варьировали в пределах, превышавших данные контроля в 790 раз [78]! В норме лактоферрин в ликворе вообще отсутствует!

Как правило, пациенты ОРИТ, особенно септические пациенты, сталкиваются с катаболическим состоянием, которое снижает потребление железа и увеличивает его выделение путем разрушения эритроцитов и других клеточных структур в различных тканях. И этот эффект дополнительно усиливается путем проведения частых переливаний крови [79]. Результаты исследования F. Tacke показывают, что параметры метаболизма железа, особенно насыщение трансферрина, которые отражают доступность железа в сыворотке, являются сильными предсказателями исхода у пациентов в ОРИТ. Сывороточное железо очень тесно коррелирует с летальным исходом, и полученные новые результаты должны инициировать будущие клинические исследования, оценивающие полезность железохелатирующей терапии при критических заболеваниях и сепсисе [79].

Заслуживает внимания исследование Lan P. et al., куда были включены данные больных с диагнозом сепсиса по критериям «Сепсис-3» — 1891 человек, из них у 324 пациентов был диагностирован септический шок. Авторы с помощью ROC-анализа показали, что более высокий квартиль сывороточного железа был связан с увеличением 90-дневной смертности в этой большой когорте пациентов с сепсисом [80].

Варианты регуляции и оценка эффективности вмешательства в метаболизм железа при критических состояниях

Трансфузии крови

Конечно, переливание крови! Но как тогда ответить на вопрос: когда переливать? Уровень гемоглобина становится причиной и показанием (и даже конечной точкой) для переливания независимо от клинического

состояния пациента. Конкретный уровень гемоглобина — это всего лишь лабораторное значение, склонное к погрешности при измерении [81]. Однако совершенно ясно, что нет универсального уровня содержания гемоглобина или гематокритного триггера в диапазоне 60–100 г/л, однозначно указывающего на необходимость гемотрансфузии. Кроме того, при одном и том же уровне гемоглобина у некоторых пациентов по совокупности клинико-лабораторных параметров и течения основного заболевания можно констатировать различную тяжесть общего состояния или органной дисфункции. Не каждому пациенту необходимо переливание крови на уровне гемоглобина 70 г/ л, в то время как некоторым пациентам может потребоваться переливание крови и при более высоких уровнях гемоглобина [82].

В литературе можно найти публикации, где озвучиваются опасения, что острая доставка железа, либо в растворимой форме, либо в структуре эритроцита, предрасполагает пациентов к новым инфекциям, преобразует «доброкачественную» бактериальную колонизацию в вирулентную инфекцию или усиливает вирулентность уже существующих инфекций. Особенно это касается переливания эритроцитов длительного периода хранения. Названия публикаций говорят сами за себя: Youssef L.A., Spitalnik S.L. Iron: a double-edged sword — «Железо — обоюдоострый меч» [83]. Необходимо учитывать не только уровень гемоглобина, но и симптомы тканевой гипоксии (стенокардия, когнитивная дисфункция, диагностированная с помощью нейропсихологических тестов), отмечают Weiskopf R.B. et al. [84]. Vallet B., Robin E., Lebuffe G. обращают внимание на увеличение уровня лактата в крови [85] и снижение сатурации в смешанной венозной крови ($ScvO_2$ < 70 %) или электрокардиографические изменения (подъем интервала *ST* на электрокардиограмме), указывающие, по мнению Vincent J.L., на миокардиальную ишемию [86].

В экспериментальной работе Hod E.A. et al. [87] показали, что переливание эритроцитов после хранения (более 5 суток) оказывает вредное воздействие, которое опосредуется железом и воспалением [87]. Между тем вполне вероятно, что данный факт характерен не только для экспериментальных животных, но и для пациентов в критическом состоянии. Дело в том, что, во-первых, у мышей и людей существует связь между уровнем внутриклеточного железа в макрофагах и уровнем цитокинов, выделяемых в ответ на различные воспалительные стимулы [87, 88]. Например, при гемохроматозе макрофаги снижают уровень внутриклеточного железа, что приводит к снижению продукции цитокинов, и наоборот, увеличение внутриклеточного железа способно усугубить синдром системного воспалительного ответа, что может привести к пагубным последствиям [89]. Во-вторых, увеличение циркуляции железа увеличивает пролиферацию некоторых патогенов [90, 91].

Тем не менее с момента публикации многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования (TRICC) Hebert et al. в 1999 г. [92], где были представлены доказательства того, что концентрации гемоглобина в диапазоне 70–90 г/л относительно хорошо переносятся большинством пациентов ОРИТ, других исследований, опровергающих данные эти, нет. А возрастающие требования к рестриктивной, ограничительной тактике переливания крови, наоборот, присутствуют [93].

Кроме уровня гемоглобина, есть другие косвенные показатели оксигенации, такие как снижение венозной сатурации кислорода ($ScvO_2$), что также должно рассматриваться в качестве триггера для переливания крови. Это возвращает нас к вопросу о том, что мы лечим — число гемоглобина или болезнь у конкретного больного?

Препараты железа

Имеющиеся клинические рекомендации по внутривенной терапии железом у критических пациентов с анемией воспаления на данный момент подвергаются критическим замечаниям и широко обсуждаются, потенцируя новые исследования с целью определения эффективности препаратов.

Так, результаты исследования Litton E. могут только указать путь будущих исследований, где звучит призыв взвесить все факторы за и против [94]. В этом небольшом, но двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у реанимационных пациентов без подтвержденного сепсиса введение внутривенного железа не уменьшило требования к количеству трансфузий, которое рассматривалось как основной исход. Тем не менее при выписке наблюдалось статистически значимое, хотя и скромное, но повышение уровня гемоглобина (107 г/л в группе, где вводились препараты железа, *vs* 100 г/л в группе, где использовалось плацебо), которое рассматривалось в качестве вторичного результата. Хотя уровень внутрибольничной инфекции был довольно высок в обеих группах (28,6 и 22,9 % в железе *vs* плацебо соответственно), разница по этому показателю не была статистически значимой [94].

В целом исследования по эффективности лечения препаратами железа у больных в критическом состоянии показали противоречивые результаты [95, 96]. Вызывает сомнение дозирование препаратов железа. В работе Brookhart M.A. et al. авторы наблюдали риск инфекции, связанный с внутривенным ежемесячным введением железа в дозе, превышающей 200 мг [75]. В результате возникает вопрос: если из принятого внутрь железа усваивается только максимум 5 мг, то может ли усвоиться 200 мг введенных внутривенно? Ведь это железо не включается в метаболизм — он вообще исключает подобные объемы поступления. При физиологическом гемолизе трансферрин всей крови может связать одномоментно от 7 до 14,5 мг железа. Но время полураспада комплекса трансферрин–железо составля-

ет 70–140 мин, что позволяет утилизировать 2,1–4,5 мг железа в час, а за сутки максимально — до 100 мг [12].

Недавний обзор Litton E. et al. в гетерогенной группе критически больных пациентов, включивший в общей сложности 665 пациентов, из которых 368 получили железо различными путями и 297 не получили железа (плацебо), показал, что трудно повлиять на гепсидин [97]. Авторы одних исследований также не нашли достоверных доказательств того, что добавление железа (либо внутривенное, либо энтеральное) для лечения анемии у тяжелобольных пациентов снижает требования к переливанию крови или увеличивает концентрацию гемоглобина. Авторы же других публикаций отмечают, что в настоящее время полученные данные не поддерживают какую-либо конкретную стратегию планового введения железа для лечения пациентов с анемией в критическом состоянии [97–100].

Эритропоэтин

Эффективность эритропоэтина при анемии воспаления сегодня также часто обсуждается, однако единой позиции не сформировалось. Как следует из рис. 3, длительная гипоферремия ограничивает доступность железа для синтеза гемоглобина и эритропоэза из-за активной регуляции гепсидином всего метаболизма железа при наличии воспаления [40, 56, 59]. При взвешивании за и против многими специалистами делается вывод об отсутствии убедительных доказательств в поддержку концепций общего применения эритропоэтина у пациентов с системным воспалением [101].

Например, в исследовании van Iperen et al. введение высокой дозы эритропоэтина (300 МЕ/кг) через день в течение 9 дней вызвало только увеличение ретикулоцитов, в то время как концентрация гемоглобина оставалась неизменной [102], и не оказало существенного влияния на общую смертность, продолжительность пребывания в стационаре [103]. Авторы полагают, что эритропоэтин действует медленно, вызывая увеличение ретикулоцитов в крови через 3–4 дня. Дозы эритропоэтина, используемые для пациентов с сепсисом, очень высоки (40 000 МЕ 3 раза в неделю) и заметно удорожают терапию [104]. Только при крайне высокой концентрации эритропоэтина (от 36 000 до 160 000 МЕ) он может преодолеть тормозящее действие гепсидина, провоспалительных цитокинов и оказать стимулирующие влияние на пролиферацию эритроцитарных предшественников у больных в критическом состоянии [105].

Перспективы в лечении анемии воспаления

В плане потенциальных перспектив коррекции анемии воспаления хотелось бы обратить внимание на три субстанции.

Лактоферрин

Оказалось, что вполне вероятен и клинически удобен не вариант введения препаратов железа или трансфузий крови, а путь с учетом природного механизма метаболизма железа в организме. Наверное, излишне приводить пример, кто болеет чаще — дети на искусственном вскармливании или на грудном. Конечно, болеют меньше на грудном вскармливании, т. к. в грудном молоке мало железа, но много лактоферрина, а в коровьем — наоборот, железа много, а лактоферрина мало. Поэтому интерес к лактоферрину с целью его использования при воспалении сегодня высок, но не для лечения анемии, а для противостояния инфекции [106]. На основании результатов предварительных клинических наблюдений авторы предполагают благотворное влияние добавки лактоферрина при некротическом энтероколите у новорожденных с весом при рождении ниже 1250 г [106]. Иммуномодулирующий характер этого белка проистекает из его уникальной способности «осмысливать» иммунный активационный статус организма и действовать соответственно ситуации [107, 108]. Это приводит к ослаблению патологического повреждения за счет иммунных функций лактоферрина.

Гаптоглобин

Гаптоглобин связывает внеклеточный гемоглобин с высоким сродством и поэтому может потенциально уменьшить наличие железа и его оксидативную деятельность [40]. Как показали недавние исследования Remy K.E., гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, компартментирует его молекулу во внутрисосудистое пространство, быстро очищает из циркуляции и уменьшает количество внутрисосудистого железа, доступного для бактерий [109]. Сегодня гаптоглобин даже предложен как маркер сепсиса, утверждающий его наличие при низких концентрациях гаптоглобина в плазме пациентов [110].

По мнению Immenschuh S., противоокислительные протеины, такие как гаптоглобин и гемопексин, надежно связывают и нейтрализуют внеклеточный гемоглобин и свободный гем в плазме соответственно. Гемоксигеназа ферментативно деградирует внутриклеточный гем для получения железа, моноксида углерода и биливердина, который преобразуется в билирубин биливердиновой редуктазой. Гаптоглобин и гемопексин могут быть вариантом потенциальной гем-нейтрализующей терапии [111].

Хелатор железа DIBI

Антибиотикорезистентность некоторых возбудителей — сегодня достаточно актуальная тема и имеет тесную связь с генераций активных форм кислорода, которые являются важной частью воспалительного каскада при сепсисе

за счет генерации радикалов. Это может быть подавлено или предотвращено с помощью хелаторов железа. В недавнем исследовании Thorburn T. et al. было изучено влияние нового хелатора DIBI — в сочетании с антибиотиками или на фоне стандартного лечения перитонита при экспериментальном сепсисе [112]. Авторы наблюдали снижение адгезии лейкоцитов на 55 % после введения DIBI и снижение на 40 % — после лечения имипенемом по сравнению с нелеченными животными ($p < 0,05$). Дальнейшее снижение количества ядерных лейкоцитов в венулах наблюдалось после комбинированного лечения с DIBI и имипенемом (66 %). Снижение количества колоний бактерий с 2200 до 100 колоний отмечалось в комбинированной группе, где использовали DIBI и имипенем. Число бактерий в перитонеальной жидкости также было меньше в группе с имипенемом, и в группе комбинации DIBI, и при сравнении с нелеченными животными [112].

DIBI, железо-хелатный полимер, по данным Ang M.T.C. et al., оказался сильным ингибитором для *S. aureus* — независимо от их источника (человека, крупного рогатого скота или собак) и от их характеристик устойчивости к антибиотикам. У больных с инфекцией метициллин-устойчивого золотистого стафилококка (MRSA) была сходная чувствительность. DIBI также подавлял воспаление, связанное с *S. aureus*, при местном применении на раны кожи или при интраназальном введении. Наблюдалось зависимое от дозы DIBI снижение бактериальной популяции и выраженности воспаления, связанного с раневой инфекцией [113].

Заключение

Как следует из данных обзора, анемия как симптом и анемия воспаления не всегда имеют единую природу и являются спутниками недостаточного количества железа, требуя переливания эритроцитарной массы или введения препаратов железа для увеличения уровня гемоглобина. Анемия как симптом при критическом состоянии вследствие тяжелой травмы в первую очередь требует определения ее роли в генезе гипоксии. Это должно подтверждаться не уровнем гемоглобина (свидетелем кровопотери) как носителя кислорода, а конкретными критериями гипоксии: анализом газов крови с обязательным определением $ScvO_2$ (< 70 %), оценки высоты зубца *ST* на ЭКГ и, конечно, уровня лактата крови (более 2 ммоль/л). При наличии таких показаний нужна коррекция газотранспортной функции за счет дополнительных носителей кислорода в лице эритроцитов, но только при низком уровне гемоглобина. При этом нужен анализ метаболизма железа с выявлением возможной причины его недостатка.

Анемия же при сепсисе обусловлена внутрисосудистым гемолизом, а имеющаяся гипоферремия не является показателем истощения запасов железа в организме, это скорее следствие природной компенсаторной защиты от возможной манифестации инфекции. Введение таким пациентам препаратов железа или донорской крови сопряжено с обеспечением доступа бактерий к железу. Оценить запасы железа в организме можно посредством определения концентрации ферритина, рецепторов трансферрина и его насыщения. В условиях сепсиса и продолжающегося гемолиза целесообразно использование хелаторов, если выявлен высокий уровень ферритина, низкая концентрация гаптоглобина и трансферрина, тем более в случаях панрезистентной бактериальной флоры. У пациентов в критическом состоянии с анемией воспаления может и не быть эритропоэтического ответа на введение железа, а чаще и не бывает, потому что есть природный барьер, защищающий от манифестации инфекции.

Пациенты в ОРИТ очень «неоднородны» и по-разному реагируют на одно и то же вмешательство. Как таковые решения о переливании крови или введении препаратов железа должны быть индивидуализированы с учетом конкретных факторов пациента, таких как возраст и сопутствующие патологии, физиологические переменные, адаптация к анемии, оценка параметров обмена железа, и только в последнюю очередь — значение гемоглобина. Любые потенциальные преимущества терапии препаратами железа должны быть сбалансированы с риском побочных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Орлов Ю.П. — литературный поиск, подготовка обзора литературы; Говорова Н.В. — подготовка обзора литературы, редактирование обзора литературы; Ночная Ю.А. — литературный поиск, оформление в соответствии с правилами журнала; Руднов В.А. — подготовка концепции обзора литературы, редактирование обзора литературы.

ORCID авторов
Орлов Ю.П. — 0000-0002-6747-998X
Говорова Н.В. — 0000-0002-0495-902X
Ночная Ю.А. — 0000-0003-4204-4979X
Руднов В.А. — 0000-0003-0830-786X

Литература/References

[1] *Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I.* Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. Eur. J. Intern. Med. 2014; 25(1): 12–7. DOI: 10.1111/ggi.12371:10.1016/j.ejim

[2] *Corwin H.L.*, *Gettinger A.*, *Pearl R.G.*, *et al*. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. Crit. Care Med. 2004;32(1): 39–52. DOI: 10.1097/01.CCM.0000104112.34142.79

[3] *Joosten E.*, *Lioen P*. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in geriatric hospitalized patients: How frequent are comorbidities as an additional explanation for the anemia? Geriatr Gerontol Int. 2015; 15(8): 931–935. DOI: 10.1111/ggi.12371

[4] *Cartwright G.E*. The anemia of chronic disorders. Semin Hematol. 1966; 3: 351–375.

[5] 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

[6] *Andrews N.C.*, *Schmidt P.J*. Iron homeostasis. Annu Rev. Physiol. 2007; 69: 69–85. DOI: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337

[7] *Pantopoulos K.*, *Porwal S.K.*, *Tartakoff A.*, *Devireddy L*. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. Send to Biochemistry. 2012; 51(29): 5705–5724. DOI: 10.1021/bi300752r

[8] *Schaer D.J*, *Buehler P.W.*, *Alayash A.I*, *et al*. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? Send to Am. J. Nephrol. 2018; 47(2): 72–83. DOI: 10.1159/000486968

[9] *Philpott C.C.*, *Jadhav S*. The ins and outs of iron: Escorting iron through the mammalian cytosol. Free Radic Biol. Med. 2018; S0891–5849(18)32167–1. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.411

[10] *Gozzelino R.*, *Arosio P*. Iron Homeostasis in Health and Disease. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(1): 130. DOI: 10.3390/ijms17010130

[11] *Bullen J.J*. The signifi cance of iron in infection. Rev. Infect. Dis. 1981; 3: 1127–1138.

[12] *Зайчик А.Ш.*, *Чурилов Л.П*. Основы патохимии. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2001: 688.

[*Zajchik A.Sh.*, *CHurilov L.P*. Osnovy patohimii. Uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov). SPb.: EHLBI-SPb. 2001: 688. (In Russ)]

[13] *Abbaspour N.*, *Hurrell R.*, *Kelishadi R*. Review on iron and its importance for human health. J. Res. Med. Sci. 2014; 19(2): 164–174. PMCID PMC3999603

[14] *Belcher J.D.*, *Beckman J.D.*, *Balla G.*, *Balla J.*, *Vercellotti G*. Heme degradation and vascular injury. DOI: 10.1089/ars.2009.2822

[15] *Park C.H.*, *Valore E.V.*, *Waring A.J.*, *Ganz T*. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J. Biol. Chem. 2001; 276: 7806–7810. DOI: 10.1074/jbc.M008922200

[16] *Krause A.*, *Neitz S.*, *Mägert H.J.*, *et al*. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Lett. 2000; 480: 147–150. DOI.org/10.1016/S0014–5793(00)01920–7

[17] *Finberg K.E*. Unraveling mechanisms regulating systemic iron homeostasis. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2011; 2011:532–537. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.532

[18] *Martins A.C.*, *Almeida J.I.*, *Lima I.S.*, *et al*. Iron Metabolism and the Inflammatory Response. DOI: 10.1002/iub.1635

[19] *Madua Anazoeze J.*, *Ughasoro Maduka D*. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. DOI: 10.1159/000452104

[20] *Kell D.B*. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. BMC Med. Genomics. 2009; 2: 2. DOI: 10.1186/1755-8794-2-2

[21] *Wardman P.*, *Candeias L.P*. Fenton chemistry: An introduction. Rad. Res. 1996; 145: 523–531.

[22] Kehrer J.P. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. Toxicology. 2000; 149: 43–50. PMID 10963860

[23] *Nadadur S.S.*, *Srirama K.*, *Mudipalli* A. Iron transport & homeostasis mechanisms: their role in health & disease. Indian J. Med. Res. 2008;128(4): 533–544. PMID 19 106445

[24] *Kruzel M.L.*, *Zimecki M.*, *Actor J.K*. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. Front Immunol. 2017; 8: 1438. DOI: 10.3389/fimmu.

[25] *Dutra F.F.*, *Bozza M.T*. Heme on innate immunity and inflammation. Front Pharmacol. 2014; 5: 115. DOI: 10.3389/fphar.

[26] *Belcher J.D.*, *Chen C.*, *Nguyen J.*, *et al*. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. Blood. 2014: 123377–390. DOI: 10.1182/blood-2013-04-495887

[27] *Gozzelino R.*, *Jeney V.*, *Soares M.P*. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. Annu Rev. Pharmacol Toxicol. 2010; 50: 323–354. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600

[28] *Larsen R.*, *Gozzelino R.*, *Jeney V.*, *et al*. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. Sci Transl. Med. 2010; 2(51): 51ra71. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001118

[29] *Иванов А.В.*, *Долгих В.Т.*, *Лукач В.Н.*, *Орлов Ю.П*. Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований). Биомедицинская химия. 2013; 59(6): 700–709.

[*Ivanov A.V.*, *Dolgih V.T.*, *Lukach V.N.*, *Orlov Yu.P*. Kriticheskie sostoyaniya kak logicheskaya i zakonomernaya cep' sobytij v narushenii metabolizma zheleza (obobshchenie ehksperimental'nyh issledovanij). Biomedicinskaya himiya. 2013; 59(6): 700–709. (In Russ)]

[30] *Vinchi F.*, *Tolosano E*. Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. Oxid Med. Cell. Longev. 2013; 2013: 396527. DOI: 10.1155/2013/396527

[31] *Li S.*, *Fujino M.*, *Takahara T.*, *Li X.K*. Protective role of heme oxygenase-1 in fatty liver ischemia-reperfusion injury. Med. Mol. Morphol. 2018; Aug 31. DOI: 10.1007/s00795-018-0204-0

[32] *Zhang F.H.*, *Sun Y.H.*, *Fan K.L.*, *et al*. Protective effects of heme oxygenase-1 against severe acute pancreatitis via inhibition of tumor necrosis factor-α and augmentation of interleukin-10. BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 100. DOI: 10.1186/s12876-017-0651-4

[33] *Орлов Ю.П.*, *Лукач В.Н.*, *Долгих В.Т.*, *Соболева Е.Л.*, *Иванова А.М*. Роль ионов железа в нарушении микроциркуляции и реологических свойств крови при ишемии/реперфузии в эксперименте. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012; 9(3): 51–54.

[*Orlov Yu.P.*, *Lukach V.N.*, *Dolgih V.T.*, *Soboleva E.L.*, *Ivanova A.M*. Rol' ionov zheleza v narushenii mikrocirkulyacii i reologicheskih svojstv krovi pri ishemii/reperfuzii v ehksperimente. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2012; 9(3): 51–54. (In Russ)]

[34] *Мчедлишвили Г.И*. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002; 4(12): 18–24.

[*Mchedlishvili G.I*. Gemoreologiya v sisteme mikrocirkulyacii: ee specifika i prakticheskoe znachenie. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2002; 4(12): 18–24. (In Russ)]

[35] *Шидловский А.С.*, *Салтанов А.И*. Варианты механизмов изменения активности трансаминаз: клиническая интерпретация. Вестник интенсивной терапии, 2015, 1: 22–32.

[*Shidlovskij A.S.*, *Saltanov A.I*. Varianty mekhanizmov izmeneniya aktivnosti transaminaz: klinicheskaya interpretaciya. Vestnik intensivnoj terapii, 2015, 1: 22–32. (In Russ)]

[36] Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M. Mechanisms of Hemolysis During Sepsis. Send to Inflammation. 2018; 41(5): 1569–1581. DOI: 10.1007/s10753-018-0810-y

[37] *Brauckmann S.*, *Effenberger-Neidnicht K.*, *de Groot H.*, *et al*. Lipopolysaccharide-induced hemolysis: Evidence for direct membrane interactions. Sci Rep. 2016; 6: 35508. DOI: 10.1038/srep35508

[38] *Gomes A.C.*, *Moreira A.C.*, *Mesquita G.*, *Gomes M.S*. Modulation of Iron Metabolism in Response to Infection: Twists for All Tastes. Send to Pharmaceuticals (Basel). 2018; 11(3): E84. DOI: 10.3390/ph11030084

[39] *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

[40] *Ganz T*. Iron and infection. Int. J. Hematol. 2018; 107(1): 7–15. DOI: 10.1007/s12185-017-2366-2. Epub 2017 Nov 16

[41] *Barber M.F.*, *Elde N.C*. Buried treasure: evolutionary perspectives on microbial iron piracy. Trends Genet. 2015; 31: 627–36. DOI: 10.1016/j.tig.2015.09.001

[42] *Бухарин О.В.*, *Усвяцов Б.Я.*, *Щуплова Е.А*. Антигемоглобиновая активность бактерий при взаимодействии с эритроцитами и ее роль в патогенезе анемии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 4: 25–29.

[*Buharin O.V.*, *Usvyacov B.Ya.*, *Shchuplova E.A*. Antigemoglobinovaya aktivnost' bakterij pri vzaimodejstvii s ehritrocitami i ee rol' v patogeneze anemii. Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. 2011; 4: 25–29. (In Russ)]

[43] *Yamaguchi M.*, *Terao Y.*, *Mori-Yamaguchi Y.*, *et* al. Streptococcus pneumoniae invades erythrocytes and utilizes them to evade human innate immunity. PLoS One. 2013; 8(10): e77282. DOI: 10.1371/journal.pone.0077282

[44] *Weiskopf R.B.*, *Viele M.K.*, *Feiner J.*, *et al*. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA. 1998; 279(3): 217–221.

[45] *Semenza G.L*. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology (Bethesda). 2009;24: 97–106. DOI: 10.1152/physiol.00045.2008

[46] *Schönhofer B.*, *Wenzel M.*, *Geibel M.*, *Köhler D*. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Crit. Care Med. 1998; 26: 1824–1828.

[47] *Winslow R.M.*, *Monge C.C.*, *Brown E.G.*, *et al*. Effects of hemodilution on O2 transport in high-altitude polycythemia. J. Appl. Physiol. 1985; 59: 1495–1502.

[48] *Cartwright G.E.*, *Lauritsen M.A.*, *Jones P.J.*, *et al*. The anemia of infection. I. Hypoferremia, hepercupremia, and alteration in porphyrin metabolism in patient. J. Clin Invest. 1946; 25: 65–80.

[49] *Cartwright G.E.*, *Lauritsen M.A.*, *Humphreys S.*, *et al*. The anemia of infection. II. The experimental production of Hypoferremia and anemia in dogs. J. Clin. Invest. 1946; 25: 81–86.

[50] *Besarab A.*, *Frinak S.*, *Yee J*. An indistinct balance: The safety and efficacy of parenteral iron therapy. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 2029–2043.

[51] *Cieri E*. Does iron cause bacterial infections in patients with end stage renal disease? ANNA J. 1999; 26: 591–596.

[52] *Fishbane S*. Review of issues relating to iron and infection. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34(Suppl. 2): S47–S52.

[53] *Hoen B*. Iron and infection: Clinical experience. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34(Suppl. 2): S30–S34.

[54] *Patruta S.I.*, *Hörl W.H*. Iron and infection. Kidney Int. Suppl. 1999; 69: S125–S130.

[55] *Holbein B.E*. Iron-controlled infection with Neisseria meningitidis in mice. Infect Immun. 1980; 29: 886–891.

[56] *Beaumier D.L.*, *Caldwell M.A.*, *Holbein B.E*. Inflammation triggers hypoferremia and de novo synthesis of serum transferrin and ceruloplasmin in mice. Infect Immun. 1984; 46: 489–494.

[57] *Bertini R.*, *Bianchi M.*, *Erroi A.*, *et al*. Dexamethasone modulation of in vivo effects of endotoxin, tumor necrosis factor, and interleukin-1 on liver cytochrome P-450, plasma fibrinogen, and serum iron. J. Leukoc. Biol. 1989; 46: 254–262.

[58] *Schaible U.E.*, *Collins H.L.*, *Priem F.*, *Kaufmann S.H*. Correction of the iron overload defect in beta-2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis. J. Exp. Med. 2002; 196: 1507–1513. PMCID PMC2194267

[59] *Ganz T.*, *Nemeth E*. Iron sequestration and anemia of inflammation. Semin. Hematol. 2009; 46:387–393. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2009.06.001

[60] *Holbein B.E*. Enhancement of Neisseria meningitidis infection in mice by addition of iron bound to transferrin. Infect Immun. 1981; 34: 120–125.

[61] *Kemna E.*, *Pickkers P.*, *Nemeth E.*, *van der Hoeven H.*, *Swinkels D*. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. Blood. 2005; 106: 1864–1866. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1159

[62] *Fillet G.*, *Cook J.D.*, *Finch C.A*. Storage iron kinetics. VII. A biologic model for reticuloendothelial iron transport. J. Clin. Invest. 1974; 53: 1527–1533.

[63] *Noyes W.D.*, *Bothwell T.H.*, *Finch C.A*. The role of the reticulo-endothelial cell in iron metabolism. Br. J. Haematol. 1960; 6: 43–55.

[64] *Spitalnik S.L*. Stored RBC Transfusions: Iron, Inflammation, Immunity, Infection 2013 Emily Cooley Lecture. Transfusion. 2014; 54(10): 2365–2371. DOI: 10.1111/trf.12848

[65] *Freidank H.M.*, *Billing H.*, *Wiedmann-Al-Ahmad M*. Influence of iron restriction on Chlamydia pneumoniae and C. trachomatis. Journal of medical microbiology. 2001; 50: 223–227. DOI: 10.1099/0022-1317-50-3-223

[66] *Nairz M*, *et al*. Genetic and Dietary Iron Overload Differentially Affect the Course of Salmonella Typhimurium Infection. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017; 7: 110. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00110

[67] *Prakash D*. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. Crit. Care Clin. 2012; 28: 333–343. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.04.012

[68] *Pieracci F.M., Barie P.S.* Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. Crit. Care Med. 2006; 34: 1898–1905. DOI: 10.1097/01.CCM.0000220495.10510.C1

[69] *Sihler K.C., Napolitano L.M.* Anemia of inflammation in critically ill patients. J. Intensive Care Med. 2008; 23: 295–302. DOI: 10.1177/0885066608320836

[70] *Piagnerelli M., Cotton F., Herpain A., et al.* Time course of iron metabolism in critically ill patients. Acta Clin. Belg. 2013; 68(1): 22–27. DOI: 10.2143/ACB.68.1.2062715

[71] *Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., et al.* IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J. Clin. Invest. 2004; 113: 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945

[72] *Weiss G., Goodnough L.T.* Anemia of chronic disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352(10): 1011–1023. DOI: 10.1056/NEJMra041809

[73] *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. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.03.007

[74] *Georgatzakou H.T., Antonelou M.H., Papassideri I.S., Kriebardis A.G.* Red blood cell abnormalities and the pathogenesis of anemia in end-stage renal disease. Proteomics Clin. Appl. 2016; 10(8): 778–790. DOI: 10.1002/prca.201500127

[75] *Brookhart M.A., Freburger J.K., Ellis A.R., et al.* Infection Risk with Bolus versus Maintenance Iron Supplementation in Hemodialysis Patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24(7): 1151–1158. DOI: 10.1681/ASN.2012121164

[76] *Collins A.J., Ebben J., Ma J.Z., Xia H.* Iron dosing patterns and mortality [Abstract] J. Am.Soc. Nephrol. 1998; 9: 250A.

[77] *Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнтц Р.* Гинекологическая урология и нефрология: пер. с нем. М.: Медицина, 1985.

[*Kremling H., Lutcajer V., Hajntc* R. Ginekologicheskaya urologiya i nefrologiya: per. s nem. M.: Medicina, 1985. (In Russ)]

[78] *Лыкова О.Ф., Захарова Е.В., Конышева Т.В., Хохлова З.А.* Содержание лактоферрина в сыворотке крови и ликворе больных менингитом. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2007; 2: 80–84.

[*Lykova O.F., Zaharova E.V., Konysheva T.V., Hohlova Z.A.* Soderzhanie laktoferrina v syvorotke krovi i likvore bol'nyh meningitom. Zhurnal mikrobiologii ehpidemiologii i immunobiologii. 2007; 2: 80–84. (In Russ)]

[79] *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

[80] *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

[81] *Giraud B., Frasca D., Debaene B., et al.* Comparison of haemoglobin measurement methods in the operating theatre. Br. J. Anaesth. 2013; 111: 946–54. DOI: 10.1093/bja/aet252

[82] *Lelubre C., Vincent J.L.* Red blood cell transfusion in the critically ill patient. Ann. Intensive Care. 2011; 1: 43. DOI: 10.1186/2110-5820-1-43

[83] *Youssef L.A., Spitalnik S.L.* Iron: a double-edged sword. Transfusion. 2017; 57(10): 2293–2297. DOI: 10.1111/trf.14296

[84] *Weiskopf R.B., Kramer J.H., Viele M., et al.* Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. Anesthesiology. 2000; 92: 1646–1652.

[85] *Vallet B., Robin E., Lebuffe G.* Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. Crit. Care. 2010; 14: 213. DOI: 10.1186/cc8854

[86] *Yalavatti G.S., DeBacker D., Vincent J.L.* Assessment of cardiac index in anemic patients. Chest. 2000; 118: 782–787.

[87] *Hod E.A., Zhang N., Sokol S.A., et al.* Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. Blood. 2010; 115(21): 4284–42892. DOI: 10.1182/blood-2009-10-245001

[88] *Wang L., Johnson E.E., Shi H.N., et al.* Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. J. Immunol. 2008; 181(4): 2723–2731. PMC 2561261

[89] *Nixon A.M., Neely E., Simpson I.A., Connor J.R.* The role of HFE genotype in macrophage phenotype. J. Neuroinflammation. 2018; 15(1): 30. DOI: 10.1186/s12974-018-1057-0.

[90] *Gordeuk V.R., Ballou S., Lozanski G., Brittenham G.M.* Decreased concentrations of tumor necrosis factor-alpha in supernatants of monocytes from homozygotes for hereditary hemochromatosis. Blood. 1992; 79(7): 1855–1860.

[91] *von Bonsdorff L., Sahlstedt L., Ebeling F., et al.* Apotransferrin administration prevents growth of Staphylococcus epidermidis in serum of stem cell transplant patients by binding of free iron. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2003; 37(1): 45–51. DOI: 10.1016/S0928–8244(03)00109–3

[92] *Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 409–417.

[93] *García-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., et al.* Review Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. Blood Transfus. 2017; 15(3): 222–231. DOI: 10.2450/2017.0345–16

[94] *Litton E., Baker S., Erber W.N., et al.* Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial: A randomized trial of IV iron in critical illness. Intensive Care Med. 2016; 42(11): 1715–1722. DOI: 10.1007/s00134-016-4465-6

[95] *Garrido-Martín P., Nassar-Mansur M.I., de la Llana-Ducrós R., et al.* The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 15(6): 1013–1038; DOI: 10.1093/icvts/ivs344

[96] *Pieracci F.M., Henderson P., Rodney J.R., et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. Surg. Infect. (Larchmt). 2009; 10(1): 9–19. DOI: 10.1089/sur.2008.043

[97] *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: 306. DOI: 10.1186/s13054-016-1486-z

[98] *Litton E., Xiao J., Ho K.M.* Safety and efficacy on intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2013; 347: f4822. DOI: 10.1136/bmj.f4822

[99] *Pasricha S.R.*, *Atkinson S.A.*, *Armitage A.E.*, *et al*. Expression of the Iron Hormone Hepcidin Distinguishes Different Types of Anemia in African Children. Sci Transl. Med. 2014; 6: 235re3. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008249

[100] *Bregman D.B.*, *Morris D.*, *Koch T.A.*, *et al*. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. Am. J. Hematol. 2013; 88: 97–101. DOI: 10.1002/ajh.23354

[101] *Jelkmanna I.*, *Jelkmannb W*. Impact of Erythropoietin on Intensive Care Unit Patients. Transfus Med Hemother. 2013; 40(5): 310–318. DOI: 10.1159/000354128

[102] *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.

[103] *Vincent J.L.*, *Spapen H.D.*, *Creteur J.*, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Crit. Care Med. 2006;34(6): 1661–1667. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217919.22155.85

[104] *Georgopoulos D.*, *Matamis D.*, *Routsi C.*, *et al*. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study. Crit Care. 2005; 9(5): R508–R515. DOI: 10.1186/cc3786

[105] *Zarychanski R.*, *Turgeon A.F.*, *McIntyre L.*, *Fergusson D.A*. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 2007; 177(7): 725–734. DOI: 10.1503/cmaj.071055

[106] *Pammi M.*, *Suresh G*. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 6: CD007137. DOI: 10.1002/14651858.CD007137.pub5

[107] *Lauterbach R.*, *Kamińska E.*, *Michalski P.*, *Lauterbach J.P*. Lactoferrin — a glycoprotein of great therapeutic potentials. Dev. Period. Med. 2016; 20(2): 118–125.

[108] *Kruzel M.L.*, *Zimecki M.*, *Actor J.K*. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. Front. Immunol. 2017; 8: 1438. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01438

[109] *Remy K.E.*, *Cortés-Puch I.*, *Solomon S.B.*, *et al*. Haptoglobin improves shock, lung injury, and survival in canine pneumonia. JCI Insight. 2018; 3(18). DOI: 10.1172/jci.insight.123013

[110] *Kelly B.J.*, *Lautenbach E.*, *Nachamkin I.*, *et al*. Combined biomarkers discriminate a low likelihood of bacterial infection among surgical intensive care unit patients with suspected sepsis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2016; 85(1): 109–115. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.01.003

[111] *Immenschuh S.*, *Vijayan V.*, *Janciauskiene S.*, *Gueler F*. Heme as a Target for Therapeutic Interventions. Front. Pharmacol. 2017; 8: 146. DOI: 10.3389/fphar.2017.00146

[112] *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

[113] *Ang M.T.C.*, *Gumbau-Brisa R.*, *Allan D.S.*, *et al*. A 3-hydroxypyridin-4-one chelator iron-binding polymer with enhanced antimicrobial activity. Medchemcomm. 2018; 9(7): 1206–1212. DOI: 10.1039/c8md00192h

Поступила 24.12.2018