



Grange et al. *Critical Care* (2023) 27:475
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04759-1>

Critical Care

REVIEW

Open Access

Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients



Coralie Grange^{1,2}, François Lux^{2,3*}, Thomas Brichart¹, Laurent David⁴, Aymeric Couturier^{1,5}, David E. Leaf^{6,7}, Bernard Allaouchiche⁸ and Olivier Tillement²

Железо как новая терапевтическая мишень у пациентов в критическом состоянии

Перевод А.А. Науменко

Южно-Сахалинск

2024 год



Аннотация

Многочисленные роли железа в организме известны на протяжении десятилетий, особенно его участие в заболеваниях, связанных с перегрузкой железом, таких как гемохроматоз. Совсем недавно появились убедительные доказательства критической роли железа, не связанного с трансферрином, также известного как каталитическое железо, при лечении тяжелобольных пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Эти следовые количества железа составляют небольшой процент сывороточного железа, однако они в значительной степени участвуют в обострении заболеваний, в первую очередь катализируя образование активных форм кислорода, которые способствуют окислительному стрессу. Кроме того, каталитическое железо активирует макрофаги и способствует росту патогенов. Целью данного обзора является пролить свет на этот недооцененный феномен и изучить различные распространенные источники железа, не связанного с трансферрином у пациентов отделений интенсивной терапии, которые приводят к временному нарушению регуляции железа во время острой фазы заболевания. Железо служит стержнем порочного круга многих патологий в отделениях интенсивной терапии, которые часто являются многофакторными. Клинические данные, показывающие его пагубное влияние на исходы пациентов, будут изложены при рассмотрении основных патологий в отделениях интенсивной терапии. Наконец, будут рассмотрены различные терапевтические стратегии, включая воздействие на белки, участвующие в метаболизме железа, традиционную хелатную терапию и комбинацию заместительной почечной терапии с хелатной терапией.

Введение

Железо играет решающую роль во многих жизненно важных биологических процессах, таких как транспорт кислорода, синтез ДНК и производство АТФ [1]. Метаболизм железа точно регулируется несколькими белками, которые обеспечивают его всасывание, циркуляцию, хранение и переработку. При нарушении гомеостаза железа могут возникнуть различные патологии, в том числе анемия вследствие дефицита железа и гемохроматоз, возникающий в результате перегрузки железом [2]. Хотя гемохроматоз является хорошо изученным хроническим заболеванием, характеризующимся чрезмерным уровнем железа, острое нарушение регуляции гомеостаза железа также связано с рядом патологий, включая сепсис [3], инсульт [4], острое почечное повреждение (ОПП) [5–7], и критическое заболевание [8]. В этом обзоре основное внимание уделяется связи между системным избытком железа, особенно избытком железа, не связанного с трансферрином, и неблагоприятными кли-



ническими исходами у пациентов в критическом состоянии. Мы обсуждаем многофакторную природу железа, не связанного с трансферрином у этих пациентов и подчеркиваем, что избыток железа является многообещающей терапевтической мишенью. Кроме того, мы изучаем потенциальные терапевтические стратегии для смягчения пагубных последствий нарушения гомеостаза железа.

Железо: палка о двух концах

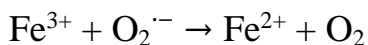
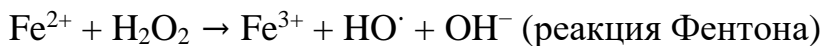
Железо участвует в различных важнейших биохимических функциях, таких как транспорт кислорода и производство энергии, что делает его незаменимым для жизни [2]. Интересно, что у человека отсутствует специфический путь выведения железа, поэтому регуляция гомеостаза железа зависит исключительно от белков, ответственных за его всасывание, транспортировку, хранение и переработку в организме [2,9,10]. После абсорбции железо высвобождается в плазму и связывается с трансферрином, основным белком-переносчиком железа у человека. Трансферрин переносит железо к тканям и органам-мишеням. Большая часть этого железа направляется в костный мозг для эритропоэза, при этом примерно 1,8 г общего содержания железа в организме (3–4 г) содержится в эритроцитах [10,11]. Макрофаги фагоцитируют стареющие эритроциты, высвобождая внутриклеточное железо для повторного поступления в кровообращение [9]. Этот процесс переработки обеспечивает непрерывный поток железа. Внутри клеток железо в основном хранится в ферритине, который может вмещать до 4500 атомов железа в виде ядра оксида железа [2,12].

Железо, не связанное с трансферрином, также известное как лабильное железо, свободное или слабосвязанное железо, или каталитическое железо, было обнаружено в кровотоке при различных клинических сценариях. Эти термины относятся к тому же пулу железа, который не связан с трансферрином или другими железосвязывающими белками, такими как гем, ферритин или гемосидерин [13]. Для простоты в этом обзоре для описания этого пула лабильного железа будет использоваться термин железо, не связанное с трансферрином, если не указано иное. Считается, что железо, не связанное с трансферрином включает железо, связанное с альбумином, цитратом, ацетатом, аминокислотами и другими лигандами с низким сродством, которые четко не определены [13,14]. У здоровых людей уровень насыщения трансферрина относительно низкий (~ 30–35%), что позволяет дополнительно улавливать железо, не связанное с трансферрином, высвобождаемое в плазму. В результате уровни железа, не связанного с трансферрином, часто не обнаруживаются большинством методов измерения [2,13]. Однако при патологических состояниях, связанных с тяжелой перегрузкой железом, таких как гемохроматоз, уровень насыщения трансферрина увеличивается, и железо, не связанное с трансферрином часто выявляется в плазме в диапазоне 1–10 мкМ [15]. Для сравнения, концентрация плаз-



менного железа, включая как связанную, так и свободную формы железа, у нормального и здорового взрослого человека составляет примерно 20 мкМ [2]. Следовательно, железо, не связанное с трансферрином может составлять до 50% нормального железа плазмы.

Уровень железа, не связанного с трансферрином во многом зависит от используемого метода количественного определения, который может широко варьироваться из-за отсутствия клинически доступного и общепринятого метода. Железо, не связанное с трансферрином выявляется в кровообращении больных первичным гемохроматозом и бета-талассемией, а также при миелоаблативной терапии и трансплантации стволовых клеток [16,17]. Этот увеличенный пул железа, не связанного с трансферрином очень токсичен, поскольку он генерирует вредные активные формы кислорода, такие как гидроксильные радикалы ($\text{HO}\cdot$), и способствует окислительному стрессу, катализируя реакции Фентона и Хабера-Вейсса [13]:



Повышенное производство активных форм кислорода может вызвать окислительный стресс, который характеризуется как дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в биологической системе [18]. В частности, гидроксильные радикалы обладают высокой реакционной способностью и могут приводить к деградации ДНК и перекисному окислению липидов [1]. Кроме того, в последнее десятилетие появился недавно описанный тип гибели клеток, называемый ферроптозом, впервые описанный *Stockwell et al.* [19] в 2012 году, который отличается от апоптоза, некроза и аутофагии и характеризуется накоплением железо-опосредованных активных форм кислорода на основе липидов внутри клетки [20,21]. Механизмы ферроптоза, связанные с железом, до сих пор полностью не изучены, но различные исследования выявили участие железа и последующее образование активных форм кислорода, поскольку во время ферроптоза наблюдалось увеличение клеточного лабильного железа, тогда как было показано, что хелаторы железа предотвращают гибель ферроптозных клеток [20].

Помимо своих каталитических свойств, железо, не связанное с трансферрином может также косвенно приводить к выработке активных форм кислорода за счет воздействия на макрофаги, которые являются фагоцитирующими иммунными клетками. Макрофаги в основном могут существовать в двух различных фенотипах: (1) классически активированные или провоспалительные (тип M1) и (2) альтернативно



активированные или противовоспалительные (тип M2) [22]. Как было показано в недавних исследованиях *Ni et al.* [23] и *Xia et al.* [24], железо влияет на поляризацию макрофагов, вызывая поляризацию провоспалительного фенотипа M1 в ответ на присутствие железа. Тем не менее примечательно, что в определенных случаях железо также может индуцировать активацию M2. Кроме того, накопление железа в M1-поляризованных макрофагах может привести к стойкому провоспалительному состоянию, наблюдаемому при хронических и аутоиммунных заболеваниях [25]. Ферроптоз также может активировать рекрутирование макрофагов благодаря молекулярному паттерну, связанным с повреждением, которые высвобождаются ферроптотическими клетками [22].

Наконец, избыток железа может быть вредным, увеличивая риск инфицирования [26]. Развитие патогенных бактерий сильно зависит от присутствия железа, о чем свидетельствуют хорошо организованные механизмы приобретения железа, включая системы захвата гема и секрецию сидерофоров для связывания избытка трехвалентного железа [27]. Высокий уровень насыщения трансферрина и наличие железа, не связанного с трансферрином в плазме связаны с усиленным ростом сидерофильных бактерий [28–30]. Таким образом, доступность железа находится в центре битвы между инфекционными патогенами и защитой организма хозяина [31]. Чтобы ограничить распространение патогенов, человеческий организм разработал механизмы удержания железа, называемые «пищевым иммунитетом», чтобы ограничить доступность железа от вторгающихся патогенов [32]. При инфекционных состояниях гепсидин, главный гормональный регулятор системного гомеостаза железа, сверхэкспрессируется, что приводит к снижению абсорбции железа энтероцитами и секвестрации железа внутри макрофагов для снижения внеклеточной концентрации железа [33]. Таким образом, нарушение регуляции гомеостаза железа может легко склонить чашу весов в сторону проникновения патогенов и против иммунного ответа.

В заключение, железо, не связанное с трансферрином, благодаря своей способности катализировать реакции Фентона и Хабера-Вейсса и тем самым генерировать активные формы кислорода, своему эффекту активации макрофагов и своей важной роли в пролиферации патогенов, может оказывать токсическое воздействие, вызывать окислительный стресс и тяжелое клеточное и тканевое повреждение (**Рисунок 1**).

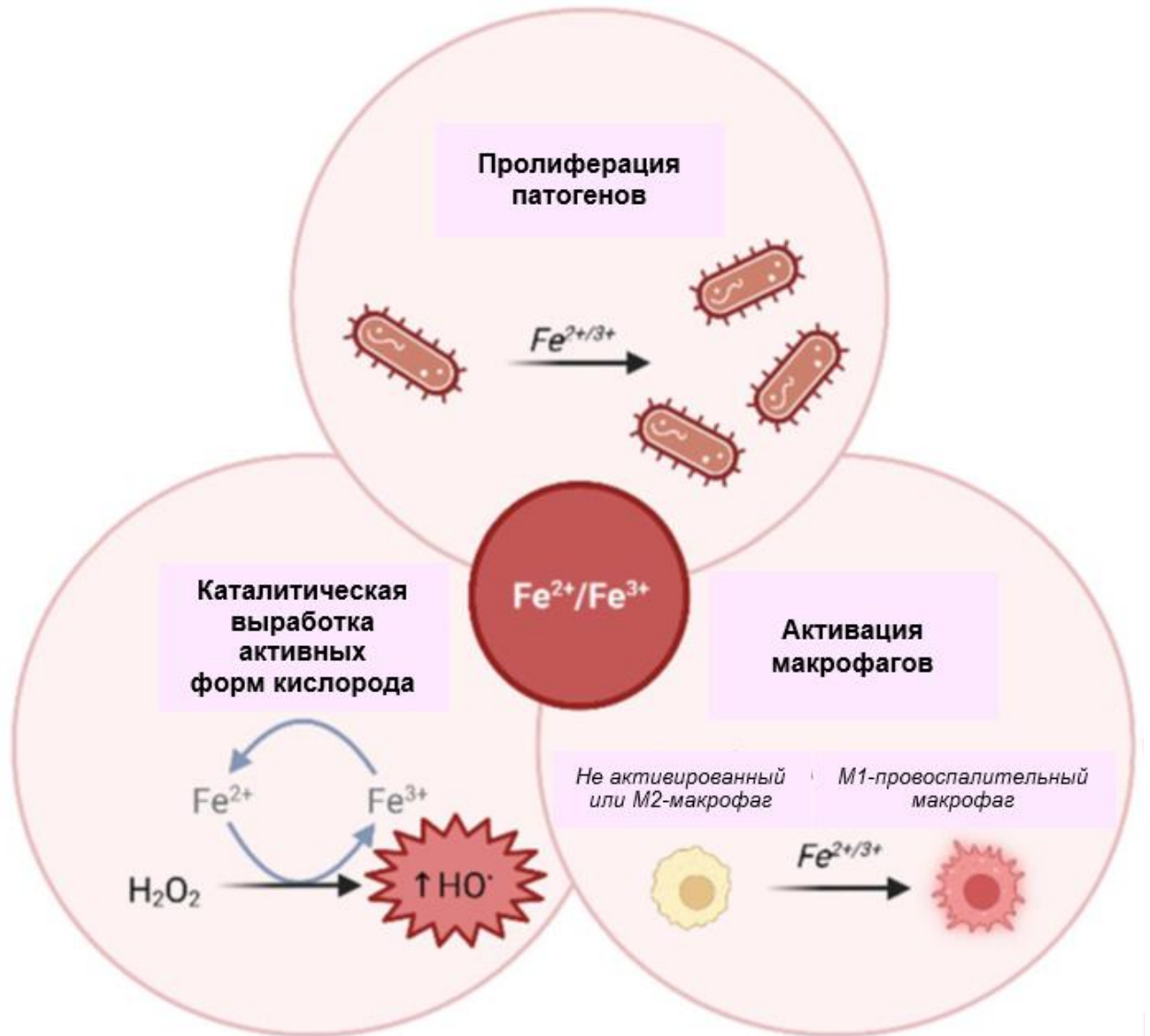


Рисунок 1. Вредные последствия избытка железа, не связанного с трансферрином из-за продукции активных форм кислорода, активация макрофага M1 и его роль в пролиферации патогена. H₂O₂ - перекись водорода, HO• - гидроксильный радикал

Метаболизм железа у пациентов в критическом состоянии

Анемия является частым явлением у пациентов в критическом состоянии, поражая до 40% пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, и приводит к железодефицитному эритропоэзу [34,35]. В отделениях интенсивной терапии встречаются два основных типа анемии: железодефицитная анемия, характеризующаяся полным истощением запасов железа из-за таких факторов, как повторный забор крови или кровопотери, и анемия воспаления, характеризующаяся функциональным дефицитом железа со снижением уровня сывороточного железа наряду с нормальным или повышенным уровнем ферритина [34,36]. В отличие от железодефицитной анемии, анемия воспаления предполагает не уменьшение запасов железа, а, скорее, его сохранение в макрофагах, перерабатывающих железо [37,38]: анемию воспале-



ния лучше понимать, как нарушение распределения железа, а не как истинный дефицит железа [39]. Хотя пониженная доступность железа при анемии воспаления может принести краткосрочную выгоду за счет установления пищевого иммунитета против вторгающихся микробов, она также создает такие риски, как потенциальная потеря гомеостатического контроля железа и риск избытка клеточного железа [35]. Кроме того, анемию в отделениях интенсивной терапии обычно лечат посредством переливания крови, практика, которая коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами, включая увеличение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и повышенный уровень смертности [40,41]. Кроме того, переливание крови может привести к высвобождению свободного гемоглобина и свободного железа в результате гемолиза [6]. С другой стороны, польза внутривенного введения препаратов железа для лечения анемии у пациентов в критическом состоянии все еще остается спорной [42,43]. Следовательно, хотя можно признать общую положительную корреляцию между анемией и содержанием железа, эта взаимосвязь становится более спорной при рассмотрении железа, не связанного с трансферрином. Парадоксально, но более низкое содержание железа в плазме, может не интуитивно связано с более высоким количеством железа, не связанного с трансферрином. Недавнее клиническое исследование (*IRONMAN, ClinicalTrials.gov NCT02642562*) продемонстрировало интерес к добавкам железа для пациентов с дефицитом железа и хронической сердечной недостаточностью [44]. Другим многообещающим кандидатом для лечения анемии являются низкомолекулярные ингибиторы ферментов домена пролилгидроксилазы (PHD), которые приводят к снижению уровня гепсидина и улучшению метаболизма железа [45]. Несмотря на значительную распространенность функциональной железодефицитной анемии в отделениях интенсивной терапии, у пациентов в критическом состоянии также недавно наблюдалось нарушение регуляции гомеостаза железа, приводящее к высвобождению железа, не связанного с трансферрином.

Этот обзор сосредоточен на связи между избытком железа и, в частности, железа, не связанного с трансферрином, и повышенной смертностью в отделениях интенсивной терапии.

Источники каталитического железа у пациентов в критическом состоянии

Из-за полезных и токсических свойств железа даже небольшое нарушение гомеостаза железа может иметь серьезные клинические последствия, особенно у пациентов в критическом состоянии [35]. Кроме того, эта конкретная группа пациентов часто испытывает острое повреждение органов, что может привести к выбросу железа, не связанного с трансферрином в кровоток (**Рисунок 2**).

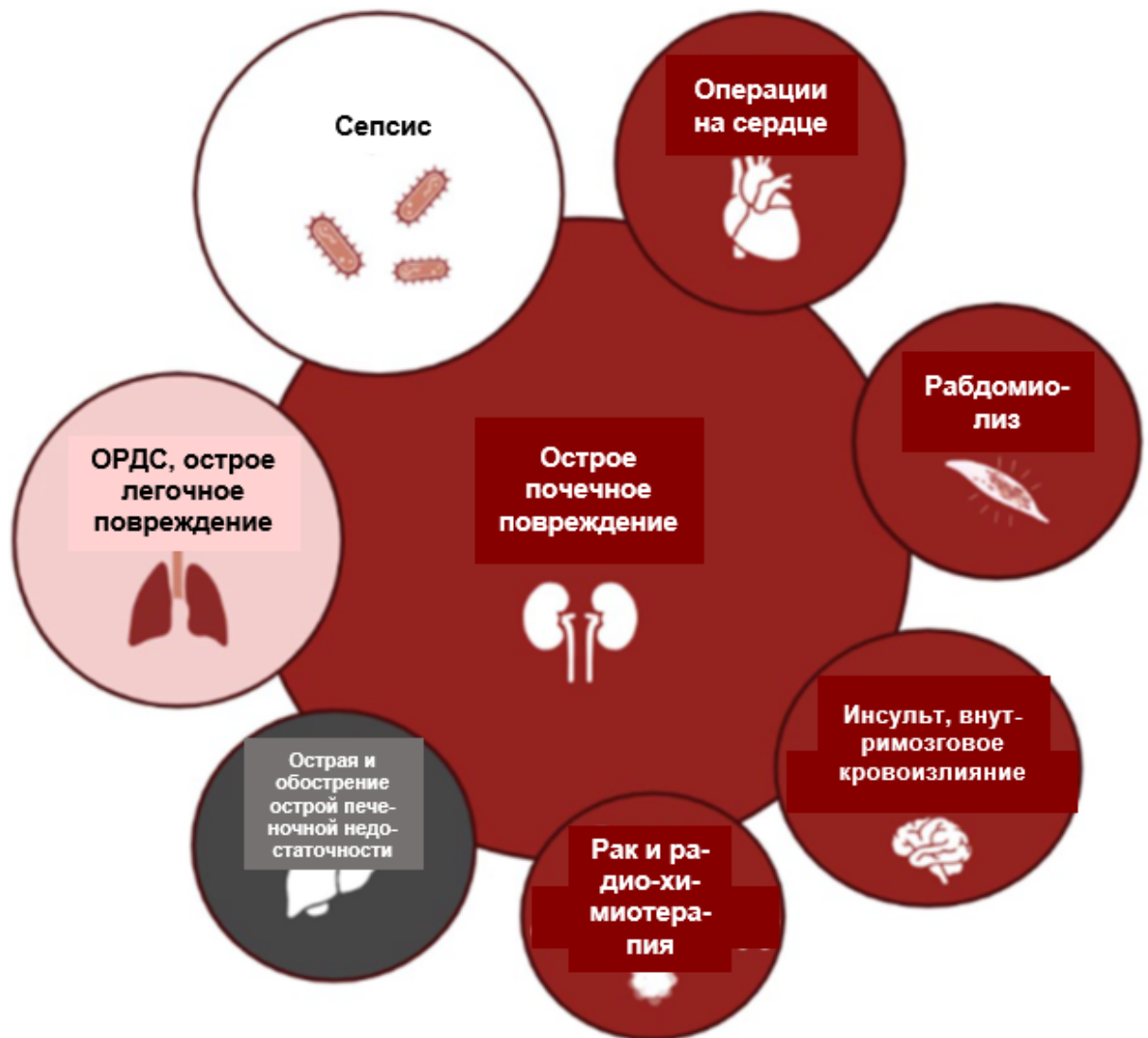


Рисунок 2. Неполное представление общих этиологических факторов поступления в отделения интенсивной терапии, каждый из которых связан с подтвержденным или предполагаемым выделением железа, не связанного с трансферрином в кровоток. Патологии, выделенные черным и темно-красным, связаны с внезапным и значительным выбросом железа, часто вызываемым конкретными событиями, которые связаны со значительным количеством гибели клеток. При респираторных патологиях (обозначены светло-красным цветом) накопление железа в тканях может усугублять состояние, способствуя задержке высвобождения железа. В контексте сепсиса (показано белым) сценарий менее отчетлив. Хотя существует гипотеза, что железо, не связанное с трансферрином высвобождается при гибели клеток, сложное взаимодействие между высокоактивными микробами и макрофагами еще больше усложняет картину, поскольку они жадно потребляют высвободившееся железо.

Гемолиз эритроцитов

Поскольку эритроциты содержат большую часть железа в организме, вероятным источником высвобождения железа у пациентов в критическом состоянии является свободный гемоглобин. В соответствии с этим представлением, в нескольких исследованиях наблюдалась корреляция между уровнями свободного гемоглобина в



плазме и уровнем железа, не связанного с трансферрином [5,7]. Гемолиз эритроцитов высвобождает свободный гемоглобин в плазму, а катаболизм гемоглобина приводит к дальнейшему высвобождению гема, билирубина и железа, которые могут подавлять соответствующие системы очистки, такие как гаптоглобин и гемопексин [46–48]. *Van Avondt et al.* [46] обсудили различные механизмы острого почечного повреждения, вызванного гемолизом, и подчеркнули роль железа, не связанного с трансферрином, гема и гемоглобина в опосредовании повреждения почек вследствие окислительного стресса, воспаления и истощения оксида азота. Гемоглобин может высвободиться в результате гемолиза *ex vivo* при переливании крови и хирургических процедурах, таких как искусственное кровообращение, когда экстракорпорально циркулирующая кровь подвергается воздействию нефизиологических поверхностей и сил сдвига, которые могут повредить эритроциты [6,49–52]. Наконец, у пациентов с сепсисом, свободный гемоглобин может высвободиться вследствие переливания крови, ДВС-синдрома и гемолитических патогенов [53].

Рабдомиолиз

Помимо роли транспорта кислорода в циркулирующем гемоглобине, железо также играет функциональную роль в мышцах, где оно связано с миоглобином, гемопротеином, ответственным за транспортировку и хранение кислорода. В случаях тяжелого мышечного повреждения (рабдомиолиза) в кровоток может попасть большое количество миоглобина (и, следовательно, железа) [54]. Рабдомиолиз — острый синдром, характеризующийся повреждением скелетных мышц в результате травмы, воспаления или ишемии, что приводит к высвобождению продуктов распада, в том числе миоглобина [55]. Острое почечное повреждение часто возникает как осложнение рабдомиолиза вследствие индуцированной миоглобином почечной токсичности [54,56]. Подобно свободному гемоглобину, свободный миоглобин может высвободить гем, который может в дальнейшем расщепляться под действием гемоксигеназы до железа, не связанного с трансферрином, что приводит к усилению окислительного стресса и некрозу почечных канальцев [56]. Хотя высвобождение железа, не связанного с трансферрином из гема считается источником окислительного стресса, вызывающего повреждение почек, недавние исследования показывают, что как миоглобин, так и гем сами по себе могут вызывать перекисное окисление липидов и окислительное повреждение [57–59].

Ишемическое/реперфузионное повреждение

Ишемия/реперфузионное повреждение также может приводить к повышению уровня железа, не связанного с трансферрином, как продемонстрировали многочисленные исследования на животных [60–62]. Точные причины высвобождения железа в кровообращение при ишемическом/реперфузионном повреждении неизвестны, но



железо может высвобождаться из ферритина либо из-за кислой среды, создаваемой ишемией, либо в результате восстановления железа никотин-амидаденин-динуклеотид-фосфатом (НАДФН) или коферментом никотин-амидаденин-динуклеотидом (НАДН), уровни которых повышаются при ишемии [62–65]. Такое высвобождение железа, не связанного с трансферрином может вызвать окислительный стресс и повреждение клеток в почках, которые могут усугубляться во время фазы реперфузии, поскольку высвободившееся железо, не связанное с трансферрином переносится в почки, способствуя накоплению дополнительного железа [48]. Интересно, что различные исследования показали доказательства сильной корреляции между ишемическим/реперфузионным повреждением и повреждениями, связанными с ферроптозом [66].

Гибель клеток печени

Печень играет решающую роль в поддержании гомеостаза железа, синтезируя большинство белков, участвующих в метаболизме железа, таких как гепсидин и трансферрин, и служа основным местом хранения железа [2]. Накопление железа наблюдалось в печени пациентов с гемохроматозом и хроническими заболеваниями печени [67,68]. Опять же, накопление железа в печени запускает выработку активных форм кислорода, некроз и апоптоз гепатоцитов и воспаление [69]. Была выдвинута гипотеза, что гибель клеток при печеночной недостаточности и некрозе связана с выбросом клеточного содержимого во внеклеточное пространство [70,71]. Некоторые эксперты предположили прямую роль железа в прогрессировании фиброза печени к циррозу и полиорганной недостаточности [69,72]. В исследовании с участием 20 пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью каталитическое железо было обнаружено у 90% из них с уровнями от 0,2 до 6,2 мкМ, что позволило авторам предположить, что поврежденная печень является вероятным источником высвобождения железа [73].

Гибель клеток вследствие инфекции

Другим источником железа, не связанного с трансферрином у пациентов в критическом состоянии, является гибель клеток, которая может произойти у пациентов с инфекцией, учитывая важную роль железа в конкуренции между инфекционными патогенами и защите организма хозяина. Характеристика и измерение этого высвобождения железа является непростой задачей из-за сложной ситуации, когда железо, не связанное с трансферрином может быстро потребляться патогенами для их развития, а также макрофагами, борющимися с теми же патогенами. Сепсис, нарушение регуляции реакции организма на инфекцию, является основной причиной острого почечного повреждения в отделениях интенсивной терапии [3, 74]. Как было показано ранее, общим защитным механизмом ограничения доступности железа для патогенов



является увеличение его внутриклеточного хранения, но это часто снижает уровень железа в сыворотке у пациентов с сепсисом и приводит к воспалительной анемии [3]. Аналогичным образом, у пациентов с COVID-19 наблюдалось нарушение регуляции гомеостаза железа, включая воспалительную анемию [75]. Недавно ферроптоз был идентифицирован как потенциальная причина гибели клеток при сепсисе и сердечно-сосудистых поражениях у пациентов с COVID-19 [76]. Хотя накопление железа в макрофагах может способствовать уничтожению патогенов, ферроптоз также может приводить к гибели макрофагов и способствовать бактериальной инвазии [22,77]. Кроме того, механизмы защиты хозяина от инфекции включают различные формы гибели клеток, включая пироптоз и некроз, что может привести к выходу внутриклеточного содержимого во внеклеточную среду [78,79]. Патогенная инфекция приводит к гибели многих типов клеток, как патогенных, так и иммунных, что может способствовать высвобождению железа, не связанного с трансферрином.

Более высокие уровни железа в плазме коррелируют с плохими результатами в отделениях интенсивной терапии

Железо, не связанное с трансферрином высвобождается во время острых кризисов, наблюдаемых в отделениях интенсивной терапии, что приводит к насыщению физиологических систем удаления железа и потенциально усугубляет острый кризис (**Рисунок 3**). Поэтому мониторинг параметров железа имеет решающее значение в отделении интенсивной терапии. В настоящее время общее содержание железа в плазме и насыщение трансферрина обычно являются параметрами железа для оценки доступности железа в плазме (нормальные уровни у здоровых пациентов составляют 20 мкМ и 30% соответственно) [2]. Насыщение трансферрина рассчитывается как отношение сывороточного железа к общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСЖС), которую можно определить по концентрации трансферрина или непосредственно измерить титрованием [80]. Ферритин, белок-хранитель железа, также может быть обнаружен в низких концентрациях в плазме (от 30 до 300 мкг/л у мужчин, от 15 до 150 мкг/л у женщин) и отражает запасы железа в организме [9]. Однако содержание железа в ферритине может варьироваться, и общепринятого метода измерения железа, связанного с ферритином, не существует [81]. Кроме того, ферритин представляет собой белок острой фазы, синтез которого увеличивается во время воспаления за счет циркулирующих цитокинов, таких как IL-6, при которых сывороточный ферритин может не коррелировать с состоянием запасов железа в организме [82]. Оценка доступности железа в плазме у пациентов в критическом состоянии является сложной задачей, поэтому мы должны измерить несколько маркеров железа, чтобы лучше понять гомеостаз железа.

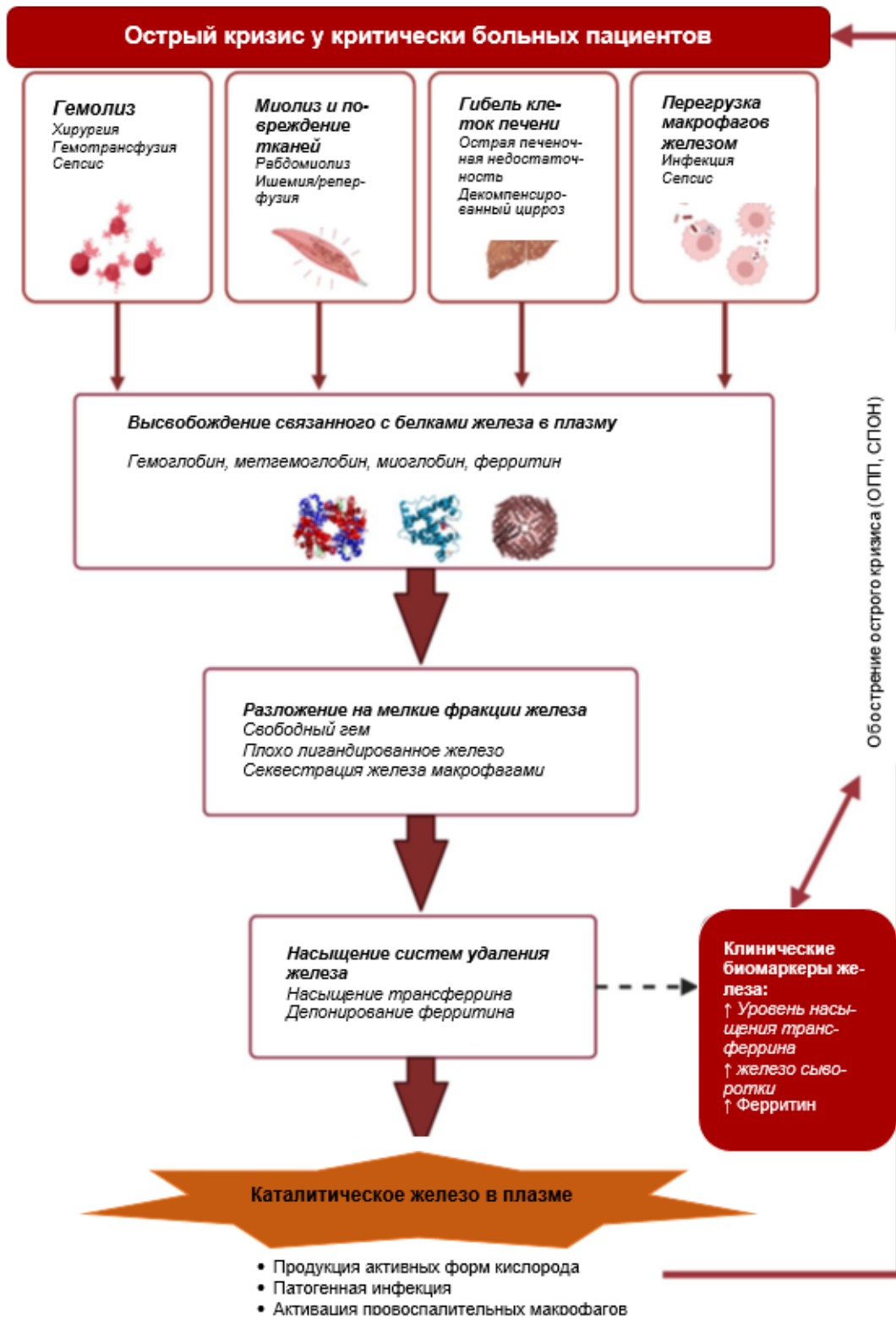


Рисунок 3. Каталитическое высвобождение железа в плазме больных в критическом состоянии при остром кризе. Некоторые острые кризисы (гемолиз, миолиз и повреждение тканей, гибель клеток печени и гибель клеток в случае инфекции) вызывают высвобождение железо-связывающих белков и небольших форм железа. Это высвобождение железа характеризуется повышенным насыщением трансферрина и уровнями сывороточного железа и ферритина и коррелирует с ухудшением клинических состояний, поскольку каталитическое железо может усиливать окислительный стресс, способствовать инфицированию патогенами и активировать провоспалительные макрофаги.



Недавно Tacke et al. [8] провели исследование, которое выявило нарушение регуляции гомеостаза железа у пациентов в критическом состоянии, поступивших в отделения интенсивной терапии с различной патологией. Они заметили, что более низкие уровни насыщения трансферрина были связаны с улучшением краткосрочной и долгосрочной выживаемости. Среди многофакторных патологий, наблюдаемых в отделениях интенсивной терапии, острое почечное повреждение является распространенным синдромом, поражающим до 60% пациентов и признанной значимой причиной острой заболеваемости и смертности у пациентов в критическом состоянии [83–85]. Помимо лекарственно-индуцированного острого почечного повреждения, различные патологические состояния, такие как сепсис, операции на сердце или острая декомпенсированная сердечная недостаточность, могут привести к острому почечному повреждению, что, в свою очередь, может вызвать повреждение и дисфункцию других органов, приводя к полиорганной недостаточности [86]. Подчеркивается участие железа в развитии острого почечного повреждения, и в нескольких обзорах обсуждается роль железа, не связанного с трансферрином и ферроптоза в прогрессировании острого почечного повреждения на животных моделях, а также у человека [48,87–89].

За последние 20 лет появилось все больше данных о взаимосвязи между железом и смертностью в отделениях интенсивной терапии. В недавнем ретроспективном исследовании с участием 483 пациентов отделения интенсивной терапии с ОПП уровни сывороточного железа выше 60 мкг/дл были связаны с более высокой 28- и 90-дневной смертностью (отношение рисков [ОР] 1,83, 95% ДИ 1,30– 2,57 и [ОР] 1,74, 95% ДИ 1,29–2,36 соответственно) [90]. Аналогичным образом было обнаружено, что повышенные уровни сывороточного железа коррелируют с краткосрочной и долгосрочной смертностью у 1891 пациента с сепсисом. При стратификации на квартили на основе уровней сывороточного железа 90-дневная смертность была значительно выше ($p < 0,001$) при более высоких квартилях железа (26% в первом квартиле против 36,2% в четвертом квартиле) [91]. Нарушение регуляции метаболизма железа наблюдалось в проспективном исследовании с участием 61 пациента с сепсисом, где более высокий уровень насыщения трансферрина был связан со снижением выживаемости [92]. Аналогичным образом, проспективное исследование продемонстрировало нарушение регуляции метаболизма железа у пациентов с обострением хронической печеночной недостаточности, причем высокий уровень насыщения трансферрина коррелировал с тяжестью заболевания [93]. В когорте из 292 пациентов с декомпенсированным циррозом печени наблюдались изменения метаболизма железа. Пациенты с обострением хронической печеночной недостаточности имели значительно более высокий уровень насыщения трансферрина (38% против 28%, $p = 0,005$), чем пациенты контрольной группы. Более того, низкая концентрация трансферрина и высокий уровень насыщения трансферрина были связаны с тя-



жестью обострения хронической печеночной недостаточности и увеличением краткосрочной смертности [94]. Другое ретроспективное исследование пациентов с декомпенсированным циррозом печени выявило корреляцию между низкой концентрацией трансферрина, высоким уровнем насыщения трансферрина, тяжестью заболевания и краткосрочной смертностью [95]. В совокупности эти исследования демонстрируют нарушение гомеостаза железа у пациентов в критическом состоянии и связь между повышенными уровнями сывороточного железа или уровнем насыщения трансферрина и плохим прогнозом в ОИТ (**Таблица 1**).

Таблица 1. Корреляция между параметрами железа и неблагоприятными клиническими исходами у пациентов в критическом состоянии

Основная патология и размер когорты	Измеряемые параметры железа	Заключение	Год
Острое почечное повреждение			
483 (ОПП)	Сывороточное железо Трансферрин Ферритин	Содержание сывороточного железа выше 60 мкг/дл (10,7 мкМ) было связано с более высокой краткосрочной и долгосрочной смертностью	2020 [90]
121 (тяжелобольные пациенты)	Плазменное железо Трансферрин и насыщение трансферрина Ферритин Свободный гемоглобин Плазменное каталитическое железо	Высокий уровень каталитического железа в плазме коррелировал с повышенным риском ОПП, ЗПТ и смертности	2014 [7]
807 (ОПП, требующее ЗПТ)	Плазменное железо Трансферрин и насыщение трансферрина Ферритин Свободный гемоглобин Плазменное каталитическое железо	Более высокий уровень каталитического железа в плазме и более низкий уровень гепсидина были связаны с более высоким риском смерти	2019 [5]
Сепсис			
176 пациентов в критическом состоянии (57% с сепсисом и 25% с септическим шоком)	Плазменное каталитическое железо	Тяжесть полиорганной дисфункции и вероятность смерти были связаны с каталитическим перекисным окислением железа и липидов в плазме	2022 [96]
112 (септические) + 43 (не септические)	Сывороточное железо Трансферрин и насыщение трансферрина Ферритин Гепсидин	Низкий уровень железа (<10,5 мкМ) и низкий уровень насыщения трансферрина (<55%) были связаны с краткосрочной и долгосрочной выживаемостью	2016 [8]
1891 (в том числе 324 пациента с септическим шоком)	Сывороточное железо Трансферрин Ферритин	Более высокий уровень сывороточного железа был независимо связан с увеличением 90-дневной смертности	2018 [91]
Заболевания печени			
120 (ACLF) + 20 (DC) + 20 (здоровые пациенты)	Сывороточное железо Трансферрин и насыщение трансферрина Ферритин	Метаболизм и транспорт железа были нарушены у пациентов с ACLF, и в большей степени у пациентов со СПОН. Насыщение трансферрина, гепсидин и пул лабильного	2015 [93]



	Гепсидин Клеточный пул лабильного железа	железа в макрофагах коррелируют с тяжестью заболевания	
292 (DC)	Сывороточное железо Трансферрин и насыщение трансферритина Ферритин Гепсидин	Более низкий уровень трансферрина в сыворотке и более высокий уровень насыщения трансферрина коррелировали с плохим краткосрочным прогнозом у пациентов с выраженной органной недостаточностью	2017 [94]
286 (Терминальная стадия заболевания печени)	Трансферрин Ферритин	Высокий сывороточный ферритин и низкий сывороточный трансферрин были связаны с более высокой 90-дневной смертностью	2019 [97]
Кардиальные процедуры			
301 (операции на сердце)	Насыщение трансферрина Ферритин Гепсидин мочи	Более высокий уровень насыщения трансферрина и более низкий ферритин через 1 час искусственного кровообращения были связаны с развитием ОПП	2019 [98]
14 (операции на сердце)	Каталитическое железо в моче NGAL в моче	Эволюция повышенного содержания каталитического железа в моче и NGAL во время искусственного кровообращения коррелировала и может указывать на раннее ОПП	2013 [51]
250 (операции на сердце)	Плазменное железо Трансферрин и насыщение трансферрина Ферритин Свободный гемоглобин Плазменное каталитическое железо	Пациенты с самыми высокими концентрациями каталитического железа после операции имели больший риск ОПП, госпитальной смертности и послеоперационного повреждения миокарда	2015 [6]
806 (ОКС и контрастное воздействие)	Каталитическое железо	Каталитическое железо было связано с увеличением смертности через 30 дней. Контрастная нефропатия коррелировала с повышенным содержанием каталитического железа и смертностью	2013 [99]
COVID-19			
120	Сывороточное железо Насыщение трансферрина Ферритин Гепсидин Каталитическое железо сыворотки	Каталитическое железо в сыворотке было положительно связано с внутрибольничной смертностью после поправки на возраст и пол	2021 [100]
31	Сывороточное железо Насыщение трансферрина Ферритин Гепсидин Трансферрин	Насыщение трансферрина резко снижается при поступлении в отделение интенсивной терапии, а затем значительно увеличивается на 3-6 сутки	2020 [101]
75 (связанные с мукоормикозом)	Сывороточное железо Ферритин Гепсидин Общая железо связывающая способность	Клиническая тяжесть мукоормикоза, связанного с COVID-19 (CAM), коррелировала с более высокой смертностью и повышенным уровнем железа в сыворотке	2023 [102]

ACLF - острая печеночная недостаточность, DC - декомпенсированный цирроз печени, NGAL - липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОПП – острое почечное повреждение.

В нескольких проспективных исследованиях непосредственно измерялась концентрация железа, не связанного с трансферрином у пациентов в критическом состоянии, и коррелировалась с клиническими исходами. В группе из 121 пациента отделения интенсивной терапии более высокий уровень каталитического железа в плазме при поступлении в отделение интенсивной терапии (измеренный с помощью



анализа блеомицина) был связан с повышенным риском острого почечного повреждения (ОПП) (отношение шансов [ОШ] 1,67, 95% ДИ 1,04–2,67), ЗПТ (ОШ 3,93, 95% ДИ 1,48–10,44) и госпитальной смертности (ОШ 2,93, 95% ДИ 1,52–5,63), даже после поправки на возраст, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) на момент включения и количество переливания эритроцитарной массы в течение 48 часов до поступления в отделение интенсивной терапии [7]. Та же исследовательская группа также подчеркнула, что более высокие концентрации каталитического железа в плазме были значительно связаны с повышенным риском смерти у пациентов с ОПП, получавших ЗПТ (примерно в четыре раза больше шанс смерти для пациентов в верхнем квинтиле концентраций каталитического железа по сравнению с самым низким квинтилем) [5]. Кардиохирургия с использованием искусственного кровообращения является хорошо известной причиной ОПП. Недавнее исследование показало, что нарушение способности контролировать высвобождение железа, не связанного с трансферрином во время кардиохирургии, определяемое более низкими концентрациями ферритина и гепсидина, а также более высоким уровнем насыщения трансферрина, является предиктором ОПП. У небольшой группы пациентов, перенесших операцию на сердце, содержание каталитического железа в моче и липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), которые являются предикторами ОПП, были значительно увеличены [51]. Аналогично, в когорте из 250 пациентов, перенесших операцию на сердце, Leaf et al. [6] обнаружили повышенный уровень каталитического железа в плазме в конце искусственного кровообращения, что было связано с повышенным риском ЗПТ, смерти и других неблагоприятных исходов, включая ОПП и повреждение миокарда. В частности, в первый послеоперационный день у пациентов с самым высоким квинтилем каталитического железа вероятность ОПП была в 3,99 раза выше ($p < 0,01$) и в 6,71 раза выше вероятность ЗПТ или внутрибольничной смертности ($p = 0,02$), чем с нижним квинтилем [6]. Исследование с участием 806 пациентов с острым коронарным синдромом показало, что более высокие уровни каталитического железа связаны с более высокой смертностью [99]. Полиорганная недостаточность является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии, а связь между содержанием каталитического железа в плазме (измеряемым с помощью анализа блеомицина), тяжестью полиорганной дисфункции и риском смерти была установлена в когорте из 176 пациентов в критическом состоянии [96]. За последние несколько лет, с увеличением количества госпитализаций в отделения интенсивной терапии из-за COVID-19, исследование 120 пациентов с диагнозом COVID-19 показало, что уровни каталитического железа в сыворотке крови коррелируют с внутрибольничной смертностью [100]. Таким образом, повышенные уровни сывороточного железа, насыщения трансферрина и особенно железа, не связанного с трансферрином, ассоциировались с повышенной смертностью и неблагоприятными исходами при различных много-



факторных патологиях, наблюдаемых в ОИТ (**Таблица 1**). Нарушение регуляции гомеостаза железа, по-видимому, является частым предиктором смертности в этих исследованиях, что подчеркивает необходимость терапевтических стратегий для изучения того, может ли нейтрализация железа, не связанного с трансферрином улучшить клинические результаты. Кроме того, почки часто страдают от избытка железа, а наличие чрезмерного количества железа, не связанного с трансферрином, при почечной недостаточности может вызвать полиорганную недостаточность, что приводит к плохому прогнозу и высокой смертности [48,86].

Терапевтические стратегии нейтрализации каталитического железа при ОПП

Перегрузка железом, не связанным с трансферрином стала важнейшей терапевтической целью для улучшения клинических результатов у пациентов в критическом состоянии, особенно в случаях ОПП. Учитывая разнообразие источников высвобождения железа, было исследовано несколько стратегий противодействия этому пулу железа, не связанного с трансферрином.

Нацеливание на белки метаболизма железа

Учитывая значительную роль железа в патофизиологии ОПП [87,103], целенаправленное воздействие на метаболизм железа может стать жизнеспособным терапевтическим подходом (например, путем усиления секвестрации железа в ферритине). Ферритин обладает значительной способностью поглощать железо и продемонстрировал защитную роль на мышинных моделях ОПП [104]. Необходимы дальнейшие исследования для определения его защитной роли против ОПП у человека из-за ограниченных и противоречивых доступных данных [87]. С другой стороны, введение гепсидина считается потенциальной терапевтической мишенью для профилактики и лечения ОПП в отделениях интенсивной терапии [105]. Использование экзогенного гепсидина может восстановить гомеостаз железа за счет увеличения экспрессии ферритина и секвестрации железа, что приводит к защите почек и снижению почечного окислительного стресса и воспаления на животных моделях ОПП [106,107]. Клинические испытания агонистов гепсидина продолжаются, оценивая их потенциальное использование при различных клинических показаниях [108].

Учитывая вредное воздействие как свободного гемоглобина, так и продуктов его деградации (включая гем и железо, не связанного с трансферрином) на почки, одной потенциальной терапевтической стратегией лечения ОПП, вызванного гемолизом или опосредованного железом, является введение гаптоглобина для усиления удаления свободного гемоглобина [46]. Полученный из плазмы гаптоглобин, коммерчески доступный в Японии, использовался для лечения тяжелого гемолиза во



время переливания крови, экстракорпорального кровообращения и термических повреждений, а ограниченные данные свидетельствуют о том, что введение гаптоглобина во время искусственного кровообращения может уменьшить послеоперационное ОПП [109,110]. Точно так же гемопексин, основной эндогенный поглотитель свободного гема, может ограничивать токсичность гема, но на животных моделях наблюдались противоречивые результаты. Кроме того, повышение регуляции гемоксигеназы-1 было предложено в качестве терапевтической стратегии для защиты от нефротоксичности, связанной с гемом и железом. НО-1 является ферментом, ответственным за расщепление гема на билирубин, окись углерода и двухвалентное железо, а также может повышать экспрессию ферритина, способствуя секвестрации высвободившегося железа [88,111]. Клиническое исследование фазы 2 продемонстрировало безопасную индукцию НО-1 у пациентов, получающих почечные трансплантаты с использованием гем-аргината, но необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования для оценки его защитного воздействия на почки [112]. Эти исследования открывают многообещающие терапевтические возможности для защиты почек от ОПП, опосредованного железом, но необходимы дополнительные исследования для подтверждения их потенциальной эффективности.

Хелатная терапия

Хелатная терапия изначально была разработана для лечения вторичного гемохроматоза, связанного с гематологическими нарушениями и перегрузкой железом, вызванной переливанием крови [113]. Недавно *Sharma u Leaf* провели обзор существующих данных по хелатированию железа для профилактики ОПП как на животных моделях, так и на людях, подчеркнув потенциал препаратов, хелатирующих железо, как новой терапевтической стратегии [103]. Однако лишь в нескольких клинических исследованиях оценивалось использование препаратов, хелатирующих железо, для профилактики ОПП (**Таблица 2**). В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (*DEFEATAKI, ClinicalTrials.gov NCT04633889*) для оценки того, может ли профилактическое введение внутривенного дефероксамина снизить частоту ОПП после операции на сердце [114]. Другой стратегией клинических испытаний является комбинированное введение антиоксиданта и препарата, хелатирующего железо. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено для оценки эффекта N-ацетилцистеина + дефероксамина у пациентов с шоком. В исследование были включены в общей сложности 80 пациентов в критическом состоянии с гипотонией (определяемой как среднее артериальное давление <60 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах). Назначение N-ацетилцистеина + дефероксамина не уменьшало частоту ОПП по сравнению с плацебо (65% против 67% соответственно), но уменьшало тяжесть ОПП: у 60% пациентов в группе плацебо наблюдалось ОПП стадии 2 или 3 по сравнению с 37% в основной группе [115].

**Таблица 2.** Предыдущие и текущие клинические испытания препаратов, хелатирующих железо, для профилактики ОПП

Клиническая ситуация	Хелатирование железа	Первичный исход	Полученные результаты	Номер NCT	Год
Пациенты с ХБП, подвергающиеся коронарной ангиографии	Деферипрон: одна таблетка с немедленным высвобождением и две таблетки пролонгированного действия (900 мг) за 1–3 часа до ангиографии, затем каждые 12 часов в течение 8 дней	Биомаркеры, свидетельствующие об ОПП	Не опубликованы	NCT01146925 (завершено)	2011 [116]
Пациенты в критическом состоянии, у которых развилась гипотония (n = 30)	Болюсная доза NAC 50 мг/кг/4 часа, затем 100 мг/кг/день в течение 2 дней, и однократная доза DFO (1 г) со скоростью 15 мг/кг/час	Уровни маркеров окислительного повреждения и воспалительной реакции в сыворотке крови	Применение NAC+DFO снижало плазменные маркеры окислительного повреждения и уровень креатинина при выписке из больницы	NCT00870883 (завершено)	2012 [117]
Пациенты в критическом состоянии, у которых развилась гипотония (n = 80)	Болюсная доза NAC 50 мг/кг/4 часа, затем 100 мг/кг/день в течение 2 дней, и однократная доза DFO (1 г) со скоростью 15 мг/кг/час	Частота ОПП	NAC+ДФО не уменьшал частоту ОПП, но уменьшал тяжесть и продолжительность ОПП	NCT00870883 (завершено)	2016 [118]
Пациенты с операцией на сердце	DFO 30 мг/кг в виде постоянной инфузии более 12 ч	Частота ОПП	Не опубликованы	NCT04633889 (продолжается)	2022 [114]

DFO – Дефероксамин, NAC – N-ацетилцистеин



Препараты, хелатирующие железо, перспективны, но выбор подходящего препарата для клинических условий имеет решающее значение. Три препарата, хелатирующих железо, а именно дефероксамин, деферипрон и деферасирокс, были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения перегрузки железом [113]. Однако деферасирокс противопоказан пациентам с ХБП из-за его токсического воздействия на клетки проксимальных канальцев [103,118]. Поскольку тубулярный некроз является частой причиной ОПП, деферасирокс, вероятно, не подходит для хелатирования железа в отделениях интенсивной терапии. Деферипрон, препарат второй линии при перегрузке железом, является наиболее эффективным из трех хелатирующих препаратов для удаления сердечного железа из-за его высокой липофильности. Однако его короткий период полувыведения (1,5–2,5 часа), требующий трех доз в день, и пероральный способ введения создают ограничения для пациентов отделения интенсивной терапии [119]. Более того, в инфекционных ситуациях клинические препараты, хелатирующие железо сталкиваются с ограничениями из-за их сродства к трехвалентному железу, которое должно быть выше, чем у бактериальных сидерофоров, и хелатирующий препарат не должен распознаваться микробными переносчиками сидерофоров [120]. Примечательно, что дефероксамин является естественным сидерофором, поэтому увеличивает риск заражения некоторыми патогенами [121]. По этой причине бактериемия является критерием исключения из упомянутого ранее клинического исследования *DEFEAT-AKI*. Недавно был разработан синтетический железо-хелатирующий полимер под названием DIBI, обладающий антимикробными свойствами [122]. Исследование, сравнивающее этот хелатный полимер с тремя одобренными хелатирующими железом препаратами на двух моделях сепсиса на мышах, показало, что дефероксамин, деферипрон или деферасирокс не оказывают существенного влияния на рост бактерий, в отличие от DIBI, который оказался многообещающим для лечения сепсиса из-за его противовоспалительного действия и антибактериальных свойств [123]. *Hruby et al.* [124] недавно рассмотрели различные железо-хелатирующие полимеры как многообещающую альтернативу низкомолекулярным хелатирующим препаратам в случаях перегрузки железом. Для конъюгирования существующих хелатирующих препаратов с полимерами можно использовать различные стратегии, чтобы улучшить время их циркуляции или уменьшить их побочные эффекты [124]. В заключение, несмотря на доказанные терапевтические эффекты обычных препаратов, хелатирующих железо при заболеваниях, связанных с перегрузкой железом, эти препараты могут не подходить при резком высвобождении железа, наблюдаемого в отделениях интенсивной терапии, в первую очередь из-за их побочных эффектов. Тем не менее, новые препараты, хелатирующие железо, в том числе хелатные полимеры, предлагают многообещающую альтернативу, но их эффективность должна быть подтверждена посредством дальнейших исследований на животных и клинических испытаний.



Сочетание ЗПТ и хелирования железа

ЗПТ необходима 5–10% пациентов с ОПП [125]. Ее цель — поддержать функцию почек путем поддержания баланса жидкости и электролитов и выведения токсинов через полупроницаемую мембрану, предотвращая тем самым осложнения, связанные с ОПП, такие как объемная перегрузка и электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс [126–128]. *Natuzzi et al.* [129] и *Grange et al.* [130] предложили потенциальное решение для экстракции железа у пациентов с ОПП, нуждающихся в ЗПТ, включающее использование хелатного полимера на основе хитозана в сочетании с гемодиализом (**Рисунок 4**). При добавлении хелатирующего полимера в диализат диффузионное равновесие железа изменяется за счет комплексообразования с металлом и закона диффузии Фика. Это приводит к усиленному извлечению металлов, препятствуя их возвращению в циркуляцию, поскольку размер полимера и срезанность пор мембраны препятствуют их прохождению. Реализация этого подхода у пациентов с ОПП, находящихся на гемодиализе, может предложить не инвазивный терапевтический вариант экстракции железа без необходимости дополнительного лечения или значительной модификации текущих стандартов лечения. Для подтверждения эффективности этого медицинского устройства необходимы клинические испытания.

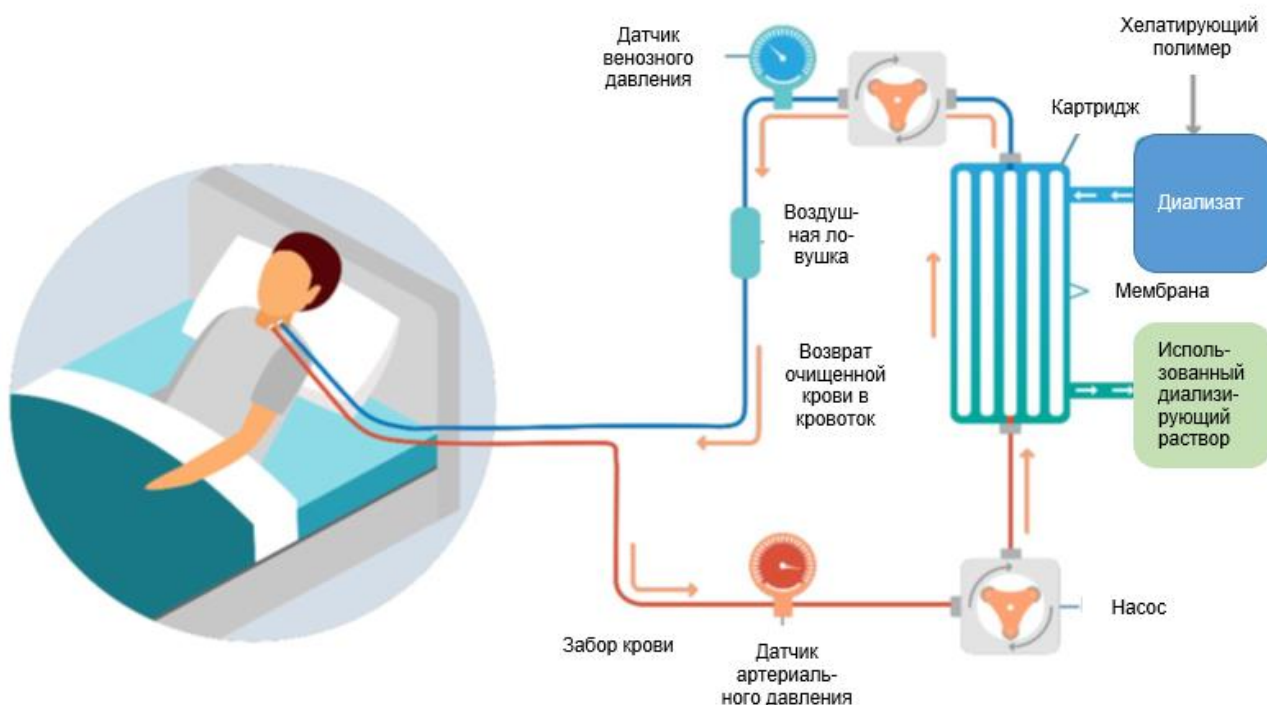


Рисунок 4. Схематическое изображение экстракции металлов с использованием хелатирующего полимера в диализате во время гемодиализа.



Заключение

Нарушение регуляции гомеостаза железа наблюдалось при различных патологиях, часто встречающихся в отделениях интенсивной терапии, особенно при ОПП, которое широко распространено в этих условиях. На почки часто влияют каталитические железо-связывающие белки, высвобождаемые во время острых кризисов, такие как гемоглобин и миоглобин, а также избыток железа, не связанного с трансферрином, который может вызвать окислительный стресс и воспаление. Повышенные уровни железа, особенно насыщение трансферрина и железа, не связанного с трансферрином, коррелируют с неблагоприятными клиническими исходами в отделениях интенсивной терапии. Перегрузка железом является постоянным распространенным предиктором внутрибольничной смертности в исследованиях пациентов в отделениях интенсивной терапии, подчеркивая острую необходимость терапевтических вмешательств, которые нейтрализуют это железо, не связанное с трансферрином, и необходимость оценить их влияние на клинические исходы. Хотя классические хелаторы железа можно рассматривать как потенциальные терапевтические решения, их пригодность для использования в отделениях интенсивной терапии ограничена из-за профиля побочных эффектов. В качестве альтернативы перспективным решением является прямое воздействие на белки, участвующие в метаболизме железа, но такие подходы все еще находятся на ранних стадиях разработки. Наконец, решение проблемы железа, не связанного с трансферрином путем включения хелирования железа в широко используемые протоколы ЗПТ (посредством добавления хелатного полимера в диализат) может обеспечить реальный терапевтический вариант для извлечения железа, не связанного с трансферрином и улучшения клинических результатов в отделениях интенсивной терапии.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Grange et al. *Critical Care* (2023) 27:475

<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04759-1>