

Дефицит железа и инфекция *Helicobacter pylori*: реалии современной медицины

Дефицит железа (ДЖ) – ведущая причина возникновения анемии в мире. ДЖ негативно сказывается на состоянии здоровья и работоспособности как взрослых, так и подростков, увеличивая риск развития различных заболеваний. Одним из микроорганизмов, способных провоцировать развитие и усугублять проявление ДЖ, является бактерия *Helicobacter pylori* (Нр). Хеликобактер – единственный известный в настоящее время микроорганизм, способный не только выживать в кислом и анаэробном содержимом желудка, но и изменять абсорбцию железа. Первые публикации о связи между инфицированием Нр и ДЖ появились в 1990-х годах. Первоначально эти сообщения были расценены как парадоксальные и невероятные, однако целый ряд описаний случаев излечения анемии у пациентов, инфицированных Нр и не имевших какой-либо патологии желудочно-кишечного тракта, заставил ученых внимательно исследовать эту проблему.

Историческая справка

Первоначально влияние инфекции Нр на развитие ДЖ было изучено у детей различного возраста. Широко известны результаты исследования J. Seo (2002), проведенного с участием 753 корейских школьников в возрасте 6-12 лет. Оказалось, что дети, инфицированные Нр, чаще страдали ДЖ, чем неинфицированные (соответственно, 13,9 и 2,8%), при этом концентрация ферритина в сыворотке крови Нр-серопозитивных пациентов значительно превышала таковую у Нр-серонегативных ($p < 0,001$). Сделав поправку на возраст и социально-экономический статус детей, J. Seo и соавт. подтвердили ранее полученный результат (отношение шансов – ОШ – 5,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-30,6) и сделали вывод, что инфицирование Нр провоцирует снижение уровня ферритина в сыворотке крови, а также предположили возможность развития впоследствии железодефицитной анемии (ЖДА).

Подобные данные были получены при обследовании 700 детей в возрасте от 7 до 10 лет, проживающих в сельской местности на Аляске (H. Baggett, 2006). В обследованной когорте 86% пациентов были инфицированы Нр, 38% респондентов страдали ДЖ, 7,8% участников имели признаки ЖДА. Ученые зафиксировали высокую инфицированность Нр детей с ДЖ – 91%, при этом последний чаще диагностировали у школьников, проживающих в частных домах совместно с ≥ 6 членами семьи, а Нр-позитивные дети были более склонны к развитию ЖДА, чем Нр-негативные.

Связь между инфицированием Нр и развитием анемии зафиксирована не только у детей различного возраста, но и у беременных. Немецкие ученые проанализировали результаты наблюдения за 898 беременными и сравнили уровень гемоглобина (Нб) у инфицированных Нр и у пациенток, не имеющих антител к Нр. M. Weuermann и соавт. (2005) установили негативное влияние Нр-инфекции на концентрацию Нб: беременным, инфицированным Нр, был свойственен более низкий уровень Нб, чем Нр-негативным женщинам (-0,25 г/дл; 95% ДИ от -0,49 до -0,003); у Нр-серопозитивных беременных зафиксирована тенденция к значимому снижению концентрации Нб на протяжении беременности (-0,14 г/дл; 95% ДИ от -0,38 до 0,10).

Основным фактором риска заражения младенца Нр признан низкий социально-экономический статус родителей, а не инфицированность матери (O. Suoglu, 2007). Наилучшей защитой от инфекции O. Suoglu и соавт. считают исключительно грудное вскармливание младенца в течение первых 4 мес жизни.

Некоторые исследования не смогли подтвердить взаимосвязи между развитием

ДЖ и инфицированием Нр. Например, в работе M. Akcam (2007) не зафиксировано достоверного снижения уровня фолиевой кислоты, цинка у детей, инфицированных Нр, но отмечена тенденция к увеличению сывороточной концентрации ферритина ($p=0,09$) и значительному снижению витамина В₁₂ ($p=0,04$).

После публикации результатов широкомасштабного эпидемиологического исследования, проведенного американскими учеными под руководством V. Cardenas (2006), связь между развитием ДЖ и инфицированием Нр была признана очевидной. Наблюдение за 7462 респондентами позволило установить, что инфицирование Нр провоцирует уменьшение концентрации сывороточного ферритина (процент изменения: 13,9; 95% ДИ от -19,5 до -8,0), но не влияет на процент насыщения трансферрина и содержание Нб (процент изменения: -2,8 и -1,1 соответственно). Исследователи зафиксировали связь между наличием инфекции Нр и распространенностью ЖДА (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,5-4,6), развитием собственно анемии (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0-1,7) и 40% увеличением распространенности ДЖ (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,9-2,0). Работа V. Cardenas (2006) была первым крупным исследованием, убедительно доказавшим развитие ДЖ/ЖДА у лиц, инфицированных Нр, вне зависимости от наличия или отсутствия язвенной болезни.

Патогенетические механизмы

Подтвердив связь между инфицированием Нр и развитием ДЖ, ученые предприняли попытки установить механизмы влияния Нр на обмен железа и его запасы в организме человека. В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих данное явление. Наиболее широкое распространение получила гипотеза о конкурентном поглощении алиментарного железа Нр, согласно которой этот микроорганизм способен усваивать железо, поступающее с пищей, и тем самым существенно увеличивать потребность макроорганизма в железе. Эту теорию подтверждают результаты исследования P. Doig, доказавшего наличие у бактерии Нр специального железосвязывающего протеина, обладающего структурным сходством с человеческим ферритином и способного связываться с гемовым железом эритроцитов. Кроме того, Нр обладают еще одной интересной способностью: рецепторы наружной мембраны этих микроорганизмов умеют захватывать и использовать железо, содержащееся в человеческом лактоферрине и железосвязывающем гликопротеине (M. Husson, 2007). Другой теорией, объясняющей развитие ДЖ при инфицировании Нр, является гипотеза об опосредованной блокаде синтеза гепсидина

(белка, играющего доминирующую роль в процессе абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке) в гепатоцитах (R. Pellicano, 2004). Высказывалось мнение о роли дефицита аскорбиновой кислоты в желудочном соке, развивающемся при инфицировании Нр. Исследователи зафиксировали снижение концентрации аскорбиновой кислоты в желудочном соке у пациентов, инфицированных Нр, при этом наибольшее падение этого показателя было зафиксировано у лиц, являвшихся носителями цитотоксических штаммов Нр, обладавших геном CagA (A. Varabino, 2002).

Механизмы, посредством которых Нр влияет на уровень аскорбиновой кислоты желудочного сока, до конца не изучены. Ученые объясняют этот факт повышенным окислением аскорбиновой кислоты или же нарушением ее биодоступности в присутствии Нр (Nahon, 2003; Yoshimura, 2003); другие связывают его с возникновением гипоацидности желудочного сока при условии развития Нр-ассоциированного хронического атрофического гастрита (Byrd, 2002). Сторонники генетической теории формирования ДЖ при инфицировании Нр утверждают, что Нр являются носителями специфических генов (в частности, rft- и feoB-генов, отвечающих за потребление ферритина и транспорт железа), позволяющих микроорганизмам усваивать алиментарное железо. Последователи этой гипотезы установили, что появление у Нр специфической мутации в ftr-гене, регулирующем потребление железа, приводит к прогрессирующему захвату железа, даже несмотря на его избыток в тканях Нр.

После изучения возможных патогенетических механизмов появления ДЖ ученые попытались выявить зависимость между степенью обсемененности Нр слизистой оболочки желудка и активностью воспалительного процесса. Было высказано мнение, что наличие бессимптомного носительства Нр не влияет на всасывание железа и не может провоцировать ДЖ, а тем более ЖДА (D. Mahalanabis, 2005). Однако проведение эрадикационной терапии вне зависимости от степени активности инфекции способствовало восстановлению уровня Нб и концентрации сывороточного железа даже без дополнительного назначения железосодержащих препаратов (A. Kurekci, 2005).

Данные современных исследований

В течение последних трех лет было проведено большое количество испытаний, продолживших изучение влияния Нр на обмен железа и начавших исследование особенностей течения и лечения ДЖ или ЖДА у больных, инфицированных Нр. В некоторых из этих работ подтверждалась роль Нр в развитии ДЖ, в других она полностью опровергалась.

Среди исследований, в которых отрицается способность Нр вызывать ДЖ, необходимо отметить труды I. Santos, L. Araf, A. Zamani. При обследовании 1117 респондентов в возрасте от 18 до 45 лет, проживавших в Южной Бразилии, способность Нр вызывать ДЖ не была подтверждена (ОР 0,94; 95% ДИ 0,70-1,27), несмотря на высокую распространенность инфекции Нр (70,7%) и анемии (20,6%) в обследованной когорте респондентов (I. Santos, 2009). Сделав поправку на пол и возраст пациента, цвет кожи, привычку к курению, бразильские ученые также не обнаружили влияния инфицирования Нр на концентрацию Нб (средняя разница 0,07 г/дл; $p=0,4$).

Подобные результаты были получены в еще одном исследовании, проведенном в Бразилии с участием 194 подростков в возрасте 10-16 лет (L. Araf, 2010). Медиана концентрации сывороточного ферритина и средние значения Нб у лиц, инфицированных Нр, не отличались от таковых у Нр-негативных пациентов (соответственно 33,6 и 35,1 нг/мл; $13,83 \pm 1,02$ и $14,0 \pm 1,06$ г/дл).

Отсутствие взаимосвязи между инфекцией Нр и развитием ДЖ было зафиксировано иранскими учеными при обследовании детей младшего школьного возраста. Нормальное содержание ферритина в сыворотке крови зафиксировано у 296 (25%) обследованных пациентов, несмотря на наличие антител к Нр, при этом низкая концентрация ферритина имела место у 29% школьников, инфицированных Нр (A. Zamani, 2011).

В противовес приведенным данным работы A. Fraser, K. Muhsen, X. Duque подтвердили связь между инфицированием Нр и развитием ДЖ. Исследуя распространенность инфекции Нр в этнических группах, проживающих в Новой Зеландии, A. Fraser и соавт. (2010) зарегистрировали достоверное снижение насыщенности трансферрина железом ($p=0,013$) у лиц, инфицированных Нр. Сделав поправку на возраст и этническую принадлежность, ученые установили высокую вероятность развития ДЖ (ОР 1,20; 95% ДИ 1,08-1,34), но не ЖДА (ОР 1,01; 95% ДИ 0,87-1,18) у Нр-серопозитивных пациентов.

Обследовав когорту детей, состоящую из 202 школьников и 197 детей младшего возраста, израильские ученые подтвердили влияние Нр на обмен железа (K. Muhsen, 2010). Оказалось, что распространенность анемии была значительно выше у Нр-инфицированных школьников и детей младшего возраста (соответственно, 15,5 и 34,5%) чем у Нр-негативных школьников и детей младшего возраста (соответственно 5,5 и 29,8%); коэффициент распространенности, стандартизированный по возрасту, составил 1,6 (95% ДИ 1,0-2,6). После поправки на социально-экономические показатели в когорте школьников связь между инфицированием Нр и развитием анемии стала в 2,8 раза выше (коэффициент распространенности 2,8; 95% ДИ 0,9-9,3). K. Muhsen и соавт. зафиксировали достоверные различия в концентрации Нб (средняя разница -0,372 г/дл; 95% ДИ от -0,704 до -0,0309; $p=0,04$) и ферритина (средняя разница -6,74 мкг/л;

Продолжение на стр. 46.

Дефицит железа и инфекция *Helicobacter pylori*: реалии современной медицины

Продолжение. Начало на стр. 45.

95% ДИ от -13,38 до -0,011; $p=0,04$) между Нр-положительными и Нр-негативными школьниками, причем подобных изменений у детей младшего возраста не отмечено.

В еще одном исследовании было доказано положительное влияние эрадикации Нр на содержание железа и концентрацию Нб. Обследовав когорту детей с ДЖ или анемией ($n=72$) и проведя эрадикационную терапию пациентам, инфицированным Нр ($n=38$), мексиканские ученые установили, что эффективная эрадикация Нр сопровождается повышением уровня Нб на 0,37 г/дл (95% ДИ от -0,02 до 0,75). X. Duque и соавт. (2010) выяснили, что дополнительное назначение сульфата железа к антихеликобактерной терапии способствовало увеличению концентрации Нб на 0,47 г/дл (95% ДИ 0,01-0,93) по сравнению с детьми, неинфицированными Нр и принимавшими только препараты железа. Назначение сульфата железа пациентам, неинфицированным Нр, приводило к повышению сывороточной концентрации ферритина на 11,26 нг/мл (95% ДИ 1,86-20,65) по сравнению с детьми, принимавшими плацебо.

Следует отметить интересную особенность: подавляющее большинство испытаний, в которых не зафиксировано влияние инфицирования Нр на формирование ДЖ, были проведены в странах Латинской Америки (Аргентине, Боливии, Мексике, Бразилии, Кубе, Венесуэле), тогда как исследования, в которых подтверждена эта зависимость, были выполнены в странах Европы, Азии или США.

Некоторые последние исследования были посвящены анализу уровня растворимого рецептора трансферрина (sTfR) — единственного сывороточного маркера, отражающего потребность в железе тканей, принимающих участие в эритропоэзе (диагностическая ценность sTfR обусловлена также тем, что его концентрация в сыворотке крови не зависит от активности воспалительного процесса).

Эстонские ученые исследовали влияние Нр на обмен железа у школьников, используя определение уровня sTfR для диагностики ДЖ (sTfR >5,7 мг/л у детей в возрасте 7-12 лет, sTfR >4,5 мг/л у подростков) и установление концентрации Нб для диагностики анемии (Нб <115 г/л у детей 7-12 лет, Нб <130 г/л у юношей, Нб <120 г/л у девушек). Обследовав 363 участников, N. Vendt и соавт. (2011) выявили ДЖ у 17%, анемию — у 5% школьников, при этом антитела к Нр обнаружены у 27%, антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (специфичные для целиакии) — у 0,6% детей. Подростки чаще страдали ДЖ (соответственно 29 vs 23%) и были инфицированы Нр, чем дети младшего возраста (соответственно, 22 и 9%), риск развития ДЖ также был выше у школьников старшего возраста (относительный риск — ОР — 1,1; 95% ДИ 1,0-1,3; $p=0,03$). Проанализировав полученные данные, ученые пришли к выводу, что истинным фактором риска развития ДЖ является возраст ребенка, а не инфицированность Нр.

В то же время работа ирландских специалистов, выполненная под руководством M. Hosenzadeh (2010), продемонстрировала совершенно противоположные результаты. В обследованной

когорте из 100 новорожденных исследователи зафиксировали достоверную взаимосвязь между концентрацией sTfR, содержанием железа, уровнем ферритина и наличием высоких титров IgG к Нр ($p<0,001$); также зарегистрировали связь между отягощенным семейным анамнезом в отношении заболеваний желудочно-кишечного тракта и уровнем антител IgG к Нр ($p<0,001$).

Результаты недавно опубликованного испытания корейских ученых, выполненного под руководством S. Lee (2010), подтвердили гипотезу R. Pellicano о влиянии Нр на уровень гепсидина. Определение динамики сывороточной концентрации прогепсидина (белка-предшественника гепсидина) до и после проведения эрадикации Нр позволило установить достоверное снижение его показателя у больных, принимавших антихеликобактерную терапию и препараты железа ($p=0,01$); при этом скорость снижения концентрации прогепсидина у пациентов, получавших комбинированное лечение (антихеликобактерные препараты и железо), не отличалась от таковой у больных, принимавших стандартную антихеликобактерную терапию ($p=0,894$). Проведение эрадикационной терапии с одновременным приемом железа способствовало не только снижению уровня прогепсидина, но и нивелированию явлений ЖДА (S. Lee, 2010).

Результаты метаанализов

Выводы о влиянии инфекции Нр на развитие ДЖ, а также о способности эрадикационной терапии купировать проявления Нр-ассоциированной анемии были сделаны после публикации 5 метаанализов. Первый метаанализ, проведенный K. Muhsen и соавт. (2008), подтвердил способность Нр провоцировать развитие ДЖ (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,16-1,65) и ЖДА (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,9-4,2).

Метаанализ 15 обсервационных и 5 рандомизированных контролируемых исследований, выполненный китайскими учеными под руководством X. Qu (2010), не только подтвердил существование связи между инфицированием Нр и развитием ДЖ, но и показал незначительное повышение концентрации Нб после проведения эрадикации Нр. По результатам обсервационных исследований риск развития ЖДА у Нр-инфицированных пациентов выше, чем у Нр-негативных больных (обобщенное ОШ 2,22; 95% ДИ 1,52-3,24; $p<0,0001$). Подгрупповой анализ обсервационных исследований позволил X. Qu и соавт. утверждать, что эрадикация Нр способствует увеличению концентрации Нб (взвешенная разность средних 4,06 г/л; 95% ДИ от -2,57 до 10,69; $p=0,01$) и сывороточного трансферрина (взвешенная разность средних 9,47 мкг/л; 95% ДИ от -0,50 до 19,43; $p<0,0001$), тогда как подгрупповой анализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил достоверных различий ни в содержании Нб, ни в концентрации сывороточного трансферрина после эрадикации Нр.

Интересны результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в странах Азии с высокой распространенностью инфекции Нр. X. Huang и соавт.

(2010) установили, что успешная эрадикация Нр может нивелировать явления ЖДА и восстановить концентрацию Нб (взвешенная разность средних: 12,88 г/л; 95% ДИ 6,03-19,74 г/л; $p<0,00001$) и сывороточного ферритина (взвешенная разность средних: 10,05 мкг/л; 95% ДИ 5,48-14,63 мкг/л; $p<0,00001$). Кроме того, проведение антихеликобактерной терапии одновременно с приемом препаратов железа более эффективно в лечении ЖДА, чем монотерапия железом, а восстановление уровня Нб и концентрации ферритина происходит быстрее при условии проведения тройной эрадикационной терапии с использованием препаратов висмута.

Еще один метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный китайскими учеными, был посвящен изучению эффективности дополнительного назначения препаратов железа к основной схеме антихеликобактерной терапии (W. Yuan, 2010). Оценив динамику изменения уровня Нб, сывороточного железа и трансферрина у 956 пациентов, инфицированных Нр, ученые пришли к выводу, что дополнительное назначение лекарственных средств, содержащих железо, к стандартной схеме эрадикации Нр превосходит монотерапию железом (стандартизированная разность средних для Нб: 1,48; 95% ДИ 0,96-2,0; $p<0,00001$; стандартизированная разность средних для сывороточного железа: 1,15; 95% ДИ 0,87-1,43; $p<0,00001$; стандартизированная разность средних для трансферрина: 1,84; 95% ДИ 1,20-2,48; $p<0,00001$). W. Yuan и соавт. пришли к выводу, что проведение антихеликобактерной терапии больным, инфицированным Нр и страдающим ЖДА умеренной или тяжелой степени, может быть эффективно в лечении анемии и восстановлении уровня сывороточного железа.

В метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных группой ученых под руководством Z. Zhang (2010), было изучено влияние эрадикации Нр на уровень основных гематологических маркеров ДЖ в различных временные точки от инициации антихеликобактерной терапии. Как свидетельствуют результаты метаанализа, эрадикация Нр способствует восстановлению уровня ферритина в сыворотке крови у пациентов, страдавших ДЖ (средняя разница 7,74 мкг/л; 95% ДИ 4,61-10,88; $p<0,00001$). При проведении подгруппового анализа Z. Zhang и соавт. зафиксировали повышение уровня ферритина в сыворотке крови через 1 мес (средняя разность 7,00 мкг/л; 95% ДИ 1,72-12,28; $p=0,009$) и 2 мес (средняя разность 9,80 мкг/л; 95% ДИ 2,22-17,40; $p=0,01$) после назначения эрадикационной терапии. Дальнейший анализ показал, что уже через 3 мес от момента инициации антихеликобактерного лечения влияние эрадикации Нр на концентрацию ферритина утрачивалось (средняя разность 7,20 мкг/л; 95% ДИ от -3,25 до 17,65; $p=0,18$). Отсутствие влияния эрадикации Нр на содержание ферритина было подтверждено через 1 год (средняя разность 10,17 мкг/л; 95% ДИ от -1,00 до 21,34; $p=0,07$) и через 40 мес (средняя разность 1,00 мкг/л;

95% ДИ от -0,57 до 2,57; $p=0,21$) от назначения антихеликобактерных препаратов. Эрадикация Нр также не влияла на концентрацию Нб в сыворотке крови (средняя разность 0,38 г/дл; 95% ДИ от -0,45 до 1,22; $p=0,37$). При проведении подгруппового анализа ученые отметили отсутствие влияния антихеликобактерной терапии на уровень Нб через 1 мес (средняя разность -0,48 г/дл; 95% ДИ от -2,39 до 1,42; $p=0,62$), 3 мес (средняя разность -0,10 г/дл; 95% ДИ от -0,35 до 0,15; $p=0,44$) и через 40 мес (средняя разность 0,10 г/дл; 95% ДИ от -0,37 до 0,57; $p=0,68$) от проведения эрадикации Нр, однако в таких временных точках, как 2 мес и 1 год от назначения указанных препаратов была зафиксирована статистически достоверная связь между проводимым лечением и уровнем Нб (соответственно средняя разность 1,96 г/дл; 95% ДИ 1,48-2,44; $p<0,00001$; средняя разность 0,37 г/дл; 95% ДИ 0,08-0,65; $p=0,01$). Проанализировав полученные данные, Z. Zhang и соавт. пришли к выводу, что эрадикация Нр играет ключевую роль в улучшении абсорбции перорального железа.

Лечение

Однозначные результаты всех 5 метаанализов были настолько убедительными, что к последним рекомендациям по лечению ЖДА, опубликованным в онлайн-версии журнала Gut 6 июля 2011 г., были внесены определенные изменения. В настоящее время в стандарт обследования больных ЖДА включен следующий пункт: «При развитии рефрактерной ЖДА и отсутствии патологических изменений в желудочно-кишечном тракте по данным верхней и нижней эндоскопии пациентам, инфицированным Нр, показано проведение эрадикационной терапии». Это же руководство регламентирует особенности проведения заместительной терапии железом: «Для коррекции анемии и восполнения запасов железа в организме всем пациентам показано назначение препаратов железа». A. Goddard и соавт. (2011) отмечают, что наиболее простым и доступным способом купирования ЖДА является назначение 200 мг сульфата железа 2 р/сут; уменьшение суточной дозировки сульфата железа либо назначение других соединений железа (фумарата железа, глюконата железа) или форм выпуска (суспензии) возможно только при плохой переносимости пациентами стандартных доз сульфата железа. Для лечения ДЖ у больных, инфицированных Нр, как правило, достаточно назначения перорального железа, однако при непереносимости последних возможно использование парентеральных форм. Прием железосодержащих препаратов должен продолжаться еще в течение 3 мес после нивелирования клинических проявлений ДЖ. Положения нового руководства предусматривают возможность назначения аскорбиновой кислоты (250-500 мг 2 р/сут) для улучшения всасывания железа, однако A. Goddard и соавт. отмечают отсутствие убедительных данных об эффективности аскорбиновой кислоты в лечении ЖДА. Однако учитывая патогенетические особенности развития ДЖ при инфицировании Нр (недостаток аскорбиновой кислоты), весьма вероятно, что назначение аскорбиновой кислоты пациентам с Нр-ассоциированной ЖДА оправдано.

Подготовила Лада Матвеева

