

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.Я. Бабак, И.И. Зелёная

Государственный медицинский университет, Харьков

Ключевые слова: железodefицитная анемия, *Helicobacter pylori*, аскорбиновая кислота.

Сегодня уже ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) причастна к развитию хронического гастрита, язвенной болезни, мальтомы желудка и аденокарциномы. Другими словами, инфицирование хеликобактериями может вызвать широкий спектр разнообразных патологических процессов — от воспаления и язвы до злокачественной опухоли. Вместе с тем в последние годы возрастает количество работ о несомненной роли хеликобактерий в поражении органов, не относящихся к пищеварительной системе. Выяснилось, что *H. pylori* и вызванные ими повреждения гастродуоденальной зоны не только сосуществуют с рядом заболеваний, но последние могут предшествовать, быть патогенетически связанными или не зависеть от *H. pylori* [20, 50]. В результате многочисленных исследований установлено, что диапазон экстрагестивных проявлений инфицирования *H. pylori* необычайно широк — от сосудистых [39], аутоиммунных [6] и кожных поражений [1] до таких, как болезни Паркинсона [2], Бехчера [5], мигрень [29], глаукома и увеит [36], целиакия, пищевая аллергия [26], железodefицитная анемия и даже нарушение репродуктивной функции [27]. Несмотря на различия патогенеза вышеперечисленных заболеваний, успешная эрадикационная терапия способствует их частичной или даже полной ремиссии. Развитие внежелудочных проявлений инфицирования многие исследователи связывают с влиянием факторов вирулентности *H. pylori*, медиаторами их действия, иммунным статусом макроорганизма, воздействием провоспалительных цитокинов, пептидов, гемостатических факторов, белков теплового шока, продуктов перекисного окисления липидов и т. д. [28, 32, 37].

Остановимся подробнее на влиянии инфекции *H. pylori* на развитие железodefицитной анемии (ЖДА). Проблема железodefицита настолько актуальна, что ВОЗ совместно с UNISEF было сделано заявление о необходимости эффективного всеобъемлющего контроля анемии. В нем призывали руководителей национальных систем здравоохранения способствовать разработке и внедрению комплекса территориально адаптированных мер, направленных на снижение распространенности анемии к 2010 году, по крайней мере, хотя бы на треть [19, 53]. На сегодняшний день остается актуальной проблема исследования этиологических факторов развития ЖДА. Это обусловлено тем, что более чем в 30% случаев причину развития ЖДА выявить не удается [42], а, следовательно, и подобрать адекватную терапию не

представляется возможным. Среди вероятных причин развития ЖДА неясной этиологии все чаще называют *H. pylori* [10, 18, 22, 35, 55]. В литературе имеется немало сообщений о том, что после успешной эрадикации у лиц, инфицированных *H. pylori*, исчезают симптомы ЖДА, рефрактерной к терапии препаратами железа [7, 17, 23].

Первые данные о возможной причинной роли *H. pylori* в возникновении ЖДА были опубликованы в 1993 г. С. Dufour и соавторы описали случай исчезновения симптомов рефрактерной ЖДА неясной этиологии у семилетнего мальчика после удачного лечения *H. pylori*-ассоциированного гастрита [25]. За этим сообщением последовал целый ряд публикаций о развитии рефрактерной ЖДА без каких-либо этиологических факторов у лиц с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и о нормализации ферростатуса после удачной эрадикационной терапии, без дополнительного приема железосодержащих препаратов [23, 30, 56]. Наибольшее количество подобных случаев описано В. Annibale и соавторами [4]. Они проанализировали результаты наблюдения за 30 инфицированными *H. pylori* больными с симптомами рефрактерной, необъяснимой ЖДА. Всем им была проведена эрадикационная терапия. Через 12 мес у лиц с успешной эрадикацией нормализовались показатели красной крови (препараты железа не входили в курс лечения). У пациентов после неудачной эрадикационной терапии показатели красной крови мало изменились.

Эпидемиологические исследования показали, что у инфицированных *H. pylori* больных достоверно ниже уровень сывороточного железа, чем у не инфицированных [46, 49]. Наиболее масштабное изучение этого процесса было проведено в Дании (n = 2794) [40], Германии (n = 1806) [9] и США (n = 1806) [45].

Возможные механизмы, посредством которых *H. pylori* участвует в возникновении и развитии железodefицитного состояния, не изучены. Однако существует ряд теорий, пытающихся объяснить данное явление. Приведем наиболее значимые новые факты по обсуждаемой проблеме.

Некоторые штаммы *H. pylori* способны поглощать алиментарное железо, конкурируя при этом с хозяином и отражая борьбу макро- и микроорганизма за доступность к источнику железа [3]. Однако до сих пор ни один из исследователей не смог подтвердить роль конкретных штаммов *H. pylori* в развитии ЖДА.

Инфекция *H. pylori* повышает потребность в железе организма, поскольку часть алиментарного железа

расходуется на «удовлетворение потребностей» самой инфекции. В отличие от других бактерий, которые в качестве источника используют окисленное железо (Fe^{3+}) [12], для *H. pylori* основным источником служит восстановленное железо [52]. Данный факт является результатом адаптации *H. pylori* к специфической среде обитания. Под действием низкого значения pH трехвалентное железо в желудке окисляется в двухвалентную, биодоступную для человека форму. Такой приспособительный механизм позволяет бактерии *H. pylori* усваивать железо, которое для *H. pylori*, как и для других бактерий, является необходимым фактором роста [40]. P. Doig и соавторы выдвинули предположение о том, что бактерия *H. pylori* содержит железосвязывающий протеин, который обладает связывающей активностью в отношении гемового железа эритроцитов, а также по строению и выполняемой функции является аналогичным человеческому ферритину. Именно по этой причине он конкурирует с человеческим ферритином в процессе обмена железа [24]. При исследовании *in vitro* M.O. Husson и соавторы установили, что наружные рецепторы мембраны бактерии *H. pylori* способны захватывать и использовать для роста железо человеческого лактоферрина и ферумсвязывающего гликопротеина, продуцируемого нейтрофилами слизистой оболочки желудка [7, 33]. В исследовании *in vivo*, проведенном Y. Choe и соавторами, было показано, что уровень лактоферрина в слизистой оболочке желудка достоверно выше у *H. pylori*-позитивных лиц с ЖДА, чем у *H. pylori*-позитивных лиц без анемии, у *H. pylori*-негативных с ЖДА и у *H. pylori*-негативных без признаков ЖДА [15, 21].

Была высказана еще одна гипотеза, несколько отличная от предыдущих, согласно которой предполагалось, что мутация в *rfg*-гене *H. pylori* связана с развитием ЖДА. Но Y. Choe и соавторам, выдвинувшим эту гипотезу, не удалось обнаружить факты, которые бы ее подтвердили [16].

Приведем еще один возможный механизм влияния *H. pylori* на абсорбцию железа, предложенный R. Pellicano и соавторами. У инфицированных *H. pylori* в ответ на повышение продукции интерлейкина-6 снижается продукция гепатоцитами гепсидина [47]. Кроме того, интерлейкин способствует увеличению концентрации белка острой фазы — α_1 -антитрипсина, который ингибирует эритропоэз путем нарушения связывания ферритина с рецепторами к трансферрину и интернализации комплекса рецептор трансферрина — трансферрин [13].

Интересные результаты получены L. Keenan и соавторами при изучении влияния *H. pylori* на метаболизм железа у мышей. Было установлено, что при достаточных запасах железа хеликобактерная инфекция не вызывает железодефицит, тогда как при имеющемся в организме железодефиците усугубляет его вплоть до анемии [33].

Еще одним возможным и наиболее изучаемым механизмом воздействия *H. pylori* на абсорбцию алиментарного железа является аскорбиновая кислота (АК) желудочного сока. Данный механизм в отличие от описанных выше отображает опосредованное влияние *H. pylori* на биодоступность железа. АК попадает в желудочный сок путем активной секреции из плазмы крови [47, 50]. Около 80% железа, которое поступает в организм с пищей, находится в окисленном состоянии, обладает низкой биодоступностью, образует крупные, легко агрегирующие комплексы с OH^- , а также с другими анионами и водой. Освобождению железа из этих соединений и восстановлению его в двухвалентную, биодоступную форму способствуют низкие значения pH и АК желудочного сока, которая является самым важным «усиливающим агентом» абсорбции негемового железа. Данный факт даже был положен в основу интригующей гипотезы, что железо, как и витамин B_{12} , имеет свой собственный внутренний фактор, которым и является АК [37]. По данным некоторых исследований, инфекция *H. pylori* снижает концентрацию АК желудочного сока, причем эффект этот более выражен при инфицировании цитотоксическими *Ca*_gA-позитивными штаммами *H. pylori* [7]. Человек в отличие от млекопитающих, которые синтезируют АК в печени из глюкозы, не имеет специфического фермента галлолактонооксидазы, и потребность в АК удовлетворяется только алиментарным путем [43].

Механизмы, посредством которых *H. pylori* влияет на уровень АК желудочного сока, до конца не изучены. Существует несколько гипотез. Во-первых, предполагается, что снижение уровня АК является следствием повышенного окисления АК под непосредственным влиянием *H. pylori* [42]. Во-вторых, данный факт связывают с нарушением биодоступности АК у лиц, инфицированных *H. pylori* [53], а в-третьих, механизм опосредован влиянием гипоацидности желудочного сока, возникающей при развитии атрофических изменений слизистой оболочки желудка. При pH желудочного сока более 4 АК окисляется в биологически неактивную форму [13].

Анализ данных о взаимодействии инфекции *H. pylori* с развитием ЖДА свидетельствует о том, что еще далеко не все известно об истинном характере взаимодействия между *H. pylori* и развитием железодефицитного состояния. Предстоит расшифровать конкретные механизмы этого процесса, а также разработать тактику лечения железодефицита у инфицированных *H. pylori*. И в этом смысле трудно не согласиться с выводом M. Blaser, который, резюмировав всю неоднозначность проблемы инфекции *H. pylori*, сказал: «...тот, кто ищет простые ответы на вопрос, каким образом *H. pylori* вызывает развитие различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, несомненно, будет разочарован. Сложность этой проблемы, вероятно, старше даже, чем само человечество» [10].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Соколова Т.В., Ахметов И.И., Тарарак Т.Я. и др. Влияние на течение атопического дерматита у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* и схемы ее эрадикации // *Consilium Medicum* (Приложение).— 2004.— № 1.— С. 3—6.
2. Altshuler E. Association of *Helicobacter pylori* infection and Parkinson's disease already proposed // *Acta Neurol. Scand.*— 1999.— Vol. 100.— P. 122—128.
3. Annibale B., Capurso G., Martino G. et al. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection // *Int J Antimicrob Agents.*— 2000.— Vol. 16, N 4.— P. 515—524.
4. Annibale B., Marignani M., Monarca B. et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis // *Ann Intern Med.*— 1999.— Vol. 131.— P. 668—740.
5. Avci O., Ellidokuz E., Simsek I. *Helicobacter pylori* and Behçets disease // *Dermatology.*— 1999.— Vol. 199.— P. 140—143.
6. Bakos N., Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria // *Int. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 42.— P. 613—615.
7. Barabino A. *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: a review // *Helicobacter.*— 2002.— N 7 (2).— P. 71—76.
8. Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E. et al. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2004.— Vol. 38, N 2.— P. 137—146.
9. Berg G., Bode G., Blettner M. et al. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 1014—1024.
10. Bini E.J. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia: guilty as charged? // *Am. J. Med.*— 2001.— Vol. 111.— P. 495—502.
11. Blaser M.J. Allelic variation in *Helicobacter pylori*. Progress but no panacea // *Gut.*— 1999.— Vol. 45.— P. 477—479.
12. Braun V., Hantke K., Koester W. 1998. Bacterial iron transport: mechanisms, genetics, and regulation, p. 67—145. In A. Sigel and H. Sigel (ed.), *Metal ions in biological systems*. Marcel Dekker, New York, N.Y.
13. Byrd T.F., Horwitz M.R. Regulation of transferrin receptor expression and ferritin content in human mononuclear phagocytes: coordinate upregulation by iron transferrin and down-regulation by interferon gamma // *Clin. Invest.*— 1999.— Vol. 91.— P. 969—972.
14. Capurso G., Ricci R., Panzuto F. et al. Intra-gastric ascorbic but not uric acid is depleted in relation with the increased pH in patients with atrophic body gastritis and *H. pylori* gastritis // *Helicobacter.*— 2003.— Vol. 8, N 4.— P. 300—304.
15. Choe Y., Oh Y., Lee N. et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori* — infected gastric mucosa // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2003.— Vol. 18.— P. 980—985.
16. Choe Y.H., Hwang T.S., Kim H.J. et al. A possible relation of the *Helicobacter pylori* pfr gene to iron deficiency anemia? // *Helicobacter.*— 2001.— N 6(1).— P. 55—64.
17. Choe Y.H., Kim S.K., Hong Y.C. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children // *Arch. Dis. Child.*— 2003.— Vol. 88, N 2.— P. 178—183.
18. Choe Y.H., Kwon Y.S., Jung M.K. et al. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anaemia in adolescent female athletes // *J. Pediatr.*— 2001.— Vol. 139.— P. 100—104.
19. Complementary feeding and the control of iron deficiency anemia in the Newly Independent States. Presentation WHO at a WHA/UNICEF consultation.— Copenhagen: WHO, Reg. Off. Eur., 2000.— 33 p.
20. De Koster E., De Brayne I., Langlet P. et al. Evidence based medicine and extradiagnostic manifestation of *Helicobacter pylori* // *Acta Gastroenterol. Belg.*— 2000.— Vol. 63.— P. 388—392.
21. Dhaenens L., Szczebara F., Husson M.O. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori* // *Infect Immun.*— 1997.— Vol. 65.— P. 514—522.
22. Dickey W. Iron deficiency, gastric atrophy and *Helicobacter pylori* // *Dig Liver Dis.*— 2002. Vol. 34.— P. 313—328.
23. Diop S., Aouba A., Varet B. Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Presse Medicale.*— 2004.— Vol. 33.— P. 1517—1525.
24. Doig P., Austin J.W., Trust T.J. The *Helicobacter pylori* 19.6-Kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin // *J. Bacteriol.*— 1993.— Vol. 175.— P. 557—617.
25. Dufour C., Brisigotti M., Fabretti G. et al. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 1993.— Vol. 17.— P. 225—232.
26. Figura N., Perrone A., Gennari C. et al. CagA-positive and *Helicobacter pylori* infection may increase the risk of food allergy development // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— Vol. 47.— P. 831—836.
27. Figura N., Piomboni P., Ponzetto A. et al. *Helicobacter pylori* infection and infertility // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2002.— Vol. 14.— P. 663—669.
28. Fisher W., Gebert B., Haas R. Novel activities of the *Helicobacter pylori* vacuolating: from epithelial cells toward the immune system // *Int. J. Med. Microbiol.*— 2004.— Vol. 293.— P. 539—547.
29. Gasbarrini A., Gabrielli M., Fiore G. Association between *Helicobacter pylori* cytotoxic type I CagA-positive and migraine with aura // *Cephalalgia.*— 2000.— Vol. 20.— P. 561—565.
30. Hacıhanefioğlu A., Edebalı F., Celebi A. et al. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori* // *Hepato-Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 51.— P. 313—318.
31. Herberg S., Galan P., Polo-Lugue M. Epidemiology of iron deficiency // *Rev. Prat.*— 2000.— Vol. 50, N 4.— P. 957—960.
32. Hocker M., Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors — one part of a big picture // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362.— P. 1231—1233.
33. Husson M.O., Legrand D., Spik G. et al. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin // *Infect Immun.*— 1993.— Vol. 61.— P. 2694—2701.
34. Keenan L. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and dietary iron deficiency on host iron homeostasis: A Study in Mice // *Helicobacter.*— 2004.— Vol. 9, N 6.— P. 643—693.
35. Konno M., Muraoka S., Takahashi M. et al. Iron-deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*— 2000.— Vol. 31.— P. 52—58.
36. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D. Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and *Helicobacter pylori* infection // *Med. Hypotheses.*— 2004.— Vol. 62.— P. 378—381.
37. Lehours P., Menard A., Dupout S. et al. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Infect. Immun.*— 2004.— Vol. 72.— P. 880—888.
38. Lombard M., Chua E., O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption // *Gut.*— 1997.— Vol. 40.— P. 435—444.
39. Migneco A., Ojetti V., Specchia L. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension // *Helicobacter.*— 2003.— Vol. 8.— P. 585—589.
40. Milman N., Rosenstock S., Andersen L. et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults // *Gastroenterology.*— 1998.— Vol. 115.— P. 268—342.
41. Milman N., Rosenstock S.J., Andersen L. et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults // *Gastroenterology.*— 1998.— Vol. 115.— P. 268—342.
42. Nahon S., Lahmek P., Massard J. et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency

ency anemia: a reliable association? // *Helicobacter*.— 2003.— N 8 (6).— P. 573—580.

43. *Odum L., Andersen L.P.* Investigation of *Helicobacter pylori* ascorbic acid oxidating activity // *FEMS Immunol Med. Microbiol.*— 1995.— Vol. 10.— P. 289—294.

44. *Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al.* Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention // *J. of the Am. College of Nutrition*.— 2003.— Vol. 22, N 1.— P. 18—35.

45. *Parkinson A.J., Gold B.D., Bulkow L. et al.* High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*— 2000.— Vol. 7.— P. 885—893.

46. *Peach H.G., Bath N.E., Farish S.J.* *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community // *Med. J. Australia*.— 1998.— Vol. 169.— P. 188—278.

47. *Pellicano R., Rizzetto M.* Is hepcidin the bridge linking *Helicobacter pylori* and anemia of chronic infection? A research proposal // *Panminerva Medica*.— 2004.— Vol. 46.— P. 165—174.

48. *Rathbone B.J., Johnson A.W., Wyatt K. et al.* Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice // *Clin. Sci (Lond)*.— 1989.— Vol. 76, N 3.— P. 237—278.

49. *Seo J.K., Ko J.S., Choi K.D.* Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea // *J. Gastroenterol Hepatol*.— 2002.— Vol. 17.— P. 754—761.

50. *Sherman P.M., Lin F.Y.* Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents // *Can. J. Gastroenterol*.— 2005.— Vol. 19.— (7).— P. 421—426.

51. *Sobala G.M., Schorah C.J., Sanderson M. et al.* Ascorbic acid in the human stomach // *Gastroenterology*.— 1989.— Vol. 97, N 2.— P. 357—420.

52. *Velayudhan J., Hughes N.J., McColm A.A.* Iron acquisition and virulence in *Helicobacter pylori*: a major role for FeoB, a high-affinity ferrous iron transporter // *Mol. Microbiol*.— 2000.— Vol. 37.— P. 274—286.

53. WHO. Iron deficiency anemia: Assessment, prevention and control.— Geneva, 2001.— 114 p.

54. *Woodward M., Tunstall-Pedoe H., McColl K.L.* *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C // *Eur. J. Gastroenterol*.— 2001.— Vol. 13.— P. 233—240.

55. *Yilmaz A., Candan F., Turan M.* Coffee phagia and iron-deficiency anaemia: a possible association with *Helicobacter pylori* // *Health Popul. Nutr*.— 2005.— Vol. 23, N1.— P. 102—106.

56. *Yoshimura M., Hirai M., Tanaka N. et al.* Remission of severe anemia persisting for over 20 years after eradication of *Helicobacter pylori* in cases of Menetrier's disease and atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in iron-deficiency anemia // *Intern. Med*.— 2003.— Vol. 42.— P. 971—978.

ГЕЛІКОБАКТЕРНА ІНФЕКЦІЯ ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

О.Я. Бабак, І.І. Зелена

У огляді літератури узагальнено публікації за останніх п'ять років, присвячені ролі гелікобактерної інфекції у виникненні та прогресуванні залізодефіцитного стану. Особливої уваги надано розглядові опосередкованого впливу *H. pylori* на біодоступність негемового заліза через зниження концентрації аскорбінової кислоти шлункового соку.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND IRON DEFICIENCY. UP-TO-DATE SITUATION OF THE PROBLEM

O.Ya. Babak, I.I. Zelenaya

The aim of this review was generalization of publications devoted to the role of *H. pylori* in aetiopathogenesis of iron deficiency condition. The special attention was given to the indirect effect of *H. pylori* to the bioavailability of non-haem iron by decreasing concentration of ascorbic acid in gastric juice.