

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В

И.И. Зелёная

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

РЕЗЮМЕ

У 80 больных хроническим гастритом типа В (ХГВ) исследован уровень аскорбиновой кислоты (АК) в желудочном соке и проанализирована взаимосвязь с показателями обмена железа. Маркером обеспеченности организма железом служил ферритин сыворотки крови. Установлено: колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается снижением уровня АК в желудочном соке. При корреляционном анализе обнаружена прямая связь между уровнем АК в желудочном соке и ферритином сыворотки крови. Уменьшение концентрации АК в желудочном соке у лиц с ХГВ с сопутствующим железодефицитом, свидетельствует о том, что при хеликобактериозе снижается антиоксидантный потенциал желудочного сока, что может являться одним из факторов, способствующих развитию железодефицита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, аскорбиновая кислота, дефицит железа, диагностика

Проблема железодефицитного состояния является одной из нерешенных задач современной медицины. Распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) в разных странах значительно колеблется. Это обусловлено разным уровнем социально-экономического развития, традициями питания, геохимическими особенностями местности проживания, состоянием здравоохранения. Решение проблемы ЖДА имеет важное медико-социальное значение, поскольку ЖДА часто болеют дети, подростки, женщины репродуктивного и мужчины трудоспособного возраста. По данным Министерства Здравоохранения Украины распространенность и заболеваемость ЖДА в нашей стране составила 1163,9 случаев на 100 тысяч населения. В Украине в структуре всех анемий ЖДА составляет приблизительно 88%. Данное патологическое состояние наиболее распространено в Тернопольской, Ивано-Франковской, Черкасской и Винницкой областях [1].

Актуальность проблемы железодефицитных состояний определена их широкой распространенностью, невозможностью нормального функционирования многих систем организма в условиях железодефицита, следствием которого является развитие органной патологии, поскольку железо играет ключевую роль в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином. Оно является также важнейшим кофактором для ферментов, участвующих в цитратном цикле, синтезе ДНК, метаболизме коллагена, тирозина, катехоламинов [2].

На всасывание железа влияет, главным образом, функциональное состояние желудка и кишечника, а не только количество и качество алиментарного железа, содержание

в пище редуцирующих железо веществ, состояние запасов железа в организме. В пище железо в основном находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}) и входит в состав белков или солей органических кислот. Освобождению железа из этих соединений способствует кислая среда желудочного сока. Таким образом, при снижении кислотообразующей функции желудка в условиях хронического атрофического гастрита нарушаются процессы восстановления Fe^{3+} в биологически активную двухвалентную форму (Fe^{2+}), что при длительном течении заболевания приводит к развитию ЖДА [3]. В условиях сидеропении и анемической гипоксии нарушается тканевое дыхание, а потому прогрессирует атрофия слизистой оболочки желудка, снижается желудочная секреция вплоть до ахилии [4]. До недавнего времени вышесказанная теория являлась основным объяснением развития ЖДА в условиях хронического гастрита (ХГ). Однако в последние годы в связи с активным изучением инфекции *H. pylori* с позиции этиологического фактора различных экстрадигестивных заболеваний были опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению роли *H. pylori* в развитии микронутриентной недостаточности, в частности ЖДА [5]. Механизмы, посредством которых *H. pylori* участвует в процессах обмена железа, до конца не исследованы. Активнее всего обсуждается роль аскорбиновой кислоты (АК) желудочного сока как опосредованного фактора влияния *H. pylori* на алиментарное железо [6]. АК является самым важным антиоксидантом желудочного сока, «усиливающим» абсорбцию негемового железа. Более того, данный факт был положен в основу гипотезы о том, что железо (как и витамин B_{12}) имеет свой

внутренний желудочный фактор, который помогает его абсорбции. Этим фактором, по мнению авторов, выступает АК [7]. В научной медицинской литературе имеется ряд сообщений о снижении уровня АК желудочного сока в присутствии *H. pylori* [6]. Вместе с тем исследование уровня АК желудочного сока и корреляции этого показателя с сывороточным уровнем основных маркеров метаболизма железа у лиц с *H. pylori*-ассоциированным ХГ требуют более пристального внимания и, по нашему мнению, не нашли в научной литературе достаточного освещения, а потому нуждаются в дальнейшем изучении.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Харьков-ского государственного медицинского университета, утвержденным МЗ Украины, и является фрагментом совместной научно-исследовательской работы кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского государственного медицинского университета и отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины: "Разработать методы диагностики, лечения и профилактики прогрессирования хеликобактер пилори ассоциированного хронического гастрита" (номер государственной регистрации Р 03/05).

Цель работы – исследовать уровень АК желудочного сока у больных с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*, проанализировать взаимосвязь с показателями обмена железа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении гастроэнтерологии Института терапии им. Л.Т. Малой было обследовано 80 больных с ХГ типа В, ассоциированным с *H. pylori*, (38 человек из обследованных были со слабой, 32 – со средней и 10 – с выраженной степенью колонизации слизистой оболочки желудка (СОЖ). Из них – 40 мужчин и 40 женщин в возрасте от 21 до 60 лет, средний возраст – $(37,1 \pm 7,5)$ лет. Все больные дали информационное письменное согласие на участие в исследовании, были способны к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, не инфицированных *H. pylori*. Из них – 11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст – $(33,5 \pm 6,5)$ лет).

Критерии исключения из обследования составили две группы. В первую вошли состояния, которые могли бы повлиять на уровень АК желудочного сока, такие как: (1) приём кислотоснижающих препаратов (до-

казано, что при фармакологически индуцированной гипохлоргидрии уменьшается уровень АК в желудочном соке [8, 9]; (2) приём препаратов витамина С в течении последних 4-х недель; (3) курение (по данным нескольких исследований уровень АК желудочного сока достоверно ниже у курильщиков [10-13]).

Вторую группу составили состояния, которые могли повлиять на показатели обмена железа: (1) хронические или рецидивирующие кровотечения; (2) беременность, кормление грудью; (3) вегетарианство, неполноценная диета; (4) операции на желудочно-кишечном тракте, (5) приём препаратов, влияющих на метаболизм железа; (6) алкоголизм, наркомания; (7) частая сдача крови донорами; (8) онкопатология; (9) женщины в период менструации.

В исследование не включались лица с сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, психопатология), которые могли способствовать прекращению участия пациента в исследовании. Все женщины были осмотрены гинекологом. Для исключения беременности и гинекологических заболеваний с помощью УЗИ были осмотрены органы малого таза.

Диагноз был верифицирован при оценке комплекса жалоб, данных анамнеза и инструментальных методов исследования: видеоскопии (видеосистема «Olympus V 70», Япония) с прицельной биопсией СОЖ в антральном и фундальном отделах с последующим морфологическим исследованием полученного материала. В соответствии с международной визуально-аналоговой шкалой морфологических изменений СОЖ проводили оценку: степени обсеменения *H. pylori*, инфильтрации полиморфно-ядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток, стадии атрофии антрального и фундального отделов, стадии кишечной метаплазии. Для выявления *H. pylori* использовали цитологический, гистологический и быстрый уреазный тесты. Больные считались инфицированными, если результаты не менее двух методов были положительными.

Степень контаминации СОЖ *H. pylori* определяли с помощью уреазного теста и цитологического метода исследования. Оценка результатов цитологического исследования проводилась по общепризнанной методике: при наличии до 20 микробных тел в поле зрения считали контаминацию слабой (+), от 20 до 40 – средней (++) , 40 и выше – высокой (+++) [14]. Уреазный тест считался положительным при изменении желтого цвета раствора на малиновый после помещения в

него биоптата СОЖ с экспозицией 30 минут.

Уровень АК желудочного сока определяли прямым титрометрическим методом с использованием раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола (краситель Тильманса). Принцип метода основан на способности АК количественно восстанавливать окисленный краситель Тильманса в бесцветную лейкоформу. Оценка аналитической надёжности метода: CV=5-7% [15].

Для оценки ферростатуса всем обследованным определяли: сывороточное железокolorи-метрическим методом, ферритин сывотки крови – иммуноферментным методом, общую железосвязывающую способность сывотки крови и расчетный коэффициент насыщения трансферрина железом. Показатели красной крови, такие как: уровень гемоглобина, количество эритроцитов и морфологические характеристики эритроцитов, определяли с помощью автоматического гематологического анализатора MS-4 (производство MELET SCHLOESING Laboratories, France)

Нормативные показатели были получены при обследовании контрольной группы. Результаты клинических и лабораторных исследований вносили в индивидуальную регистрационную форму с последующей обработкой по методу вариационной статистики с учётом t-критерия Стьюдента с вычислением значения достоверности p (достоверными считались различия при $p < 0,05$) и коэффициента корреляции (r). Значения показателей

представлены как выборочное среднее \pm выборочное стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения уровня АК в желудочном соке свидетельствуют о её статистически значимом снижении у лиц с ХГ по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Необходимо отметить, что у пациентов с высокой степенью колонизации СОЖ *H. pylori* уровень АК в желудочном соке был достоверно ($p < 0,05$) более низким, чем у пациентов со слабой и средней степенью контаминации (табл. 2).

Существует несколько возможных механизмов, объясняющих снижение уровня АК в желудочном соке. С одной стороны, это может быть следствием уменьшения активного транспорта АК из сывотки крови в желудочный сок в условиях гастрита, вызванного *H. pylori*. Это предположение согласуется с некоторыми данными, которые упоминаются в литературе по данной теме и указывают на существование отрицательной корреляции между уровнем АК в желудочном соке и степенью инфильтрации СОЖ полиморфноядерными лейкоцитами при гастрите, ассоциированном с *H. pylori* [16]. С другой стороны, снижение уровня АК может быть следствием повышения её окисления под непосредственным влиянием *H. pylori* [17].

Таблица 1

Содержание аскорбиновой кислоты (M \pm m)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХГ (n=80)
АК желудочного сока, мг/мл	19,1 \pm 1,6	11,9 \pm 0,9*

* - достоверно в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

Таблица 2

Содержание аскорбиновой кислоты (M \pm m)

Показатель	Степень колонизации СОЖ <i>H. pylori</i>		
	Слабая (n=38)	Средняя (n=32)	Высокая (n=10)
АК желудочного сока, мг/мл	13,4 \pm 1,4	8,9 \pm 0,4	5,9 \pm 0,3*

* - достоверно в сравнении с подгруппой со слабой и умеренной степенью колонизации СОЖ ($p < 0,05$)

Результаты исследования отражают также изменение показателей обмена железа. У 45% (36) больных с ХГ был диагностирован прелатентный дефицит железа (табл. 3), который характеризовался снижением уровня ферритина сывотки крови до (80,1 \pm 7,9) мкг/л при нормальном уровне сывоточного железа и нормальных показателях красной крови. У 30% (24) больных был диагностирован латентный дефицит железа. У этих больных уровень сывоточного железа был снижен до (16,1 \pm 2,1) мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сывотки крови была снижена до (43,1 \pm 3,1) мкмоль/л (в то время как показатели красной крови оста-

вались в пределах нормы). У 5% (5) больных была диагностирована ЖДА, которая характеризовалась не только снижением фонда депо железа и транспортного фонда железа, но и снижением гемоглобинового фонда железа. У этих больных уровень гемоглобина составил (100,2 \pm 9,1) г/л, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (20,1 \pm 0,9) пг, а уровень эритроцитов (3,8 \pm 0,9) \times 10¹²/л. У 20% (15) больных показатели обмена железа и красной крови были в пределах нормы. Среди больных ХГ с прелатентным и латентным дефицитом железа преобладали лица с небольшим анамнезом заболевания (3-5 лет) и со слабой и средней степенью колони-

зации СОЖ *H.pylori*. В то время, как у больных с сопутствующей ЖДА анамнез заболевания составил в среднем 15 лет, а степень колонизации *H.pylori* у всех была высокой. У лиц с латентным дефицитом железа и ЖДА

уровень АК желудочного сока был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у лиц с прелатентным дефицитом железа и нормальными показателями обмена железа.

Таблица 3

Характеристика больных хроническим гастритом в зависимости от стадии нарушения обмена железа (M±m)

Показатель	Прелатентный дефицит железа n=36	Латентный дефицит железа n=24	ЖДА n=5	Нормальные показатели обмена железа n=15
Средний возраст	30,1±1,0	35,0±0,9	58,1±3,4	29,8±2,1
Длительность заболевания	3,1±1,5	5,4±1,5	10,4±5,3	4,1±1,0
Степень контаминации СОЖ <i>H.pylori</i>	средняя	средняя	высокая	слабая
Уровень АК в желудочном соке, мг/мл	12,4±1,4	8,2±1,1	5,9±0,5	14,1±1,5

При корреляционном анализе связи между уровнем АК желудочного сока и обеспеченностью организма железом в качестве маркера последнего был выбран ферритин сыворотки крови, поскольку этот показатель является наиболее чувствительным и специфическим лабораторным признаком дефицита железа [18]. Поиск возможных корреляционных взаимосвязей позволил обнаружить прямую сильную корреляционную связь между уровнем АК желудочного сока и ферритином сыворотки крови ($r=0,74$, $p < 0,05$). В 2. Уровень АК в желудочном соке достоверно ниже при высокой степени колонизации СОЖ *H.pylori*, чем при слабой и умеренной. 3. Уменьшение концентрации АК в желудочном соке в группе больных ХГ с сопутствующим железодефицитом свидетельствует о том, что при хеликобактериозе значительно снижается антиоксидантный потенциал желудочного сока, что может являться одним из факторов,

целом, полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли истощения антиоксидантного потенциала желудочного сока в развитии железодефицитного состояния в условиях ХГ, ассоциированного с *H.pylori*.

ВЫВОДЫ

1. Колонизация СОЖ *H.pylori* сопровождается снижением уровня АК желудочного сока.

который способствует развитию железодефицитного состояния у лиц с ХГ, ассоциированным с *H.pylori*.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении состоят в разработке и апробации рациональных подходов к лечению больных с ХГВ в сочетании с железодефицитным состоянием на основании углубленного изучения клинико-патогенетических особенностей их течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистическая информация (источник – Гос. комитет статистики Украины) [WWWdocument] URL <http://www.mgr.com>. (20 августа 2006).
2. Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В., Сивак Л.А. и др. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению -К.Здоров'я. - 2003. - 32 с.
3. Николаев А.Я., Биологическая химия. - 3-е изд., перераб. и доп. -М.:Медицинское информационное агентство. - 2004. - 556 с.
4. Skikne B.S., Lynch S.R., Cook J.K. // Gastroenterology. - 1981. - Vol. 81. - P. 1068–1139.
5. Бардахачьян Э.С., Ломов Ю.С., Харланова Н.Г. и др. // Эксп. и клин. гастроэнтерология. - 2005. - № 5. - С. 20-27.
6. Woodward M., Tunstall-Pedoe H., McColl K.L. // Eur J Gastroenterol. - 2001. - Vol.13. - P. 233–240.
7. Lombard M., Chua E., O'Toole P. // Gut. - 1997. - Vol. 40. - P. 435-444.
8. Mowat C., Carswell A., Wirz A., et al. // Gastroenterology. - 1999. - Vol. 116. - P. 813–835.
9. Mowat C., McColl K.E. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2001. - Vol. 15. - № 3. - P. 523-560.
10. Jarosz M., Dzieniszewski J., Dabrowska-Ufniaz E. et al. // Eur J Cancer Prev. - 2000. - Vol. 9. - № 6. - P. 423-430.
11. Lykkesfeldt J., Prieme H., Loft S. et al. // BMJ. - 1996. - Vol. 313. - P. 91-95.
12. Lee B.M., Lee S.K., Kim H.S. // Cancer. - 1998. - Vol. 132. - P. 219–227.
13. Reilly M., Delanty N., Lawson J.A. et al // Circulation. - 1996. - Vol. 94. - P. 19–25.
14. Фадеенко Г.Д. // Харьк. мед. журн. - 1996. - №3. - С. 40-42.
15. Методы определения аскорбиновой кислоты // Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / Под ред. И.М. Скурихина, В.А.Тулельяна. -М.:Медицина. - 1998. - С. 168-182.

16. Padayatty S., Katz A., Wang Y. et al. // Journal of the American College of Nutrition. - 2003. - Vol. 22. - № 1. - P.18-35.
17. Capurso G., Ricci R. Panzuto F. et al. // Helicobacter. - 2003. - Vol. 8. - № 4. - P.300-304.
18. Rushton D.H., Dover R.P., Sainbury A.W. et al. // BMJ. - 2001. - Vol. 322. - P. 1355-1362.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В

I.I. Zelena

Харківський державний медичний університет, Україна

РЕЗЮМЕ

У 80 хворих на хронічний гастрит типу В (ХГВ) досліджено рівень аскорбінової кислоти (АК) у шлунковому соку і проаналізовано взаємозв'язок з показниками обміну заліза. Маркером забезпеченості організму залізом служив феритин сироватки крові. Встановлено: колонізація слизової оболонки шлунка *H.pylori* супроводжується зниженням рівня АК у шлунковому соку. При кореляційному аналізі було виявлено прямий зв'язок між рівнем АК у шлунковому соку і феритином сироватки крові. Зменшення концентрації АК у шлунковому соку в осіб із ХГВ із супутнім залізодефіцитом свідчить, що при хелікобактеріозі знижується антиоксидатний потенціал шлункового соку, що може бути одним із факторів, що сприяють розвитку залізодефіциту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, аскорбінова кислота, дефіцит заліза, діагностика

PATHOGENETICAL MECHANISMS OF IRON DEFICIENCY DEVELOPMENT IN PEOPLE WITH CHRONIC GASTRITIS TYPE B

I.I. Zelenaya

Kharkov State Medical University, Ukraine

SUMMARY

Level of ascorbic acid (AA) in gastric juice and its correlation with main indicators of iron metabolism was investigated in 80 people with chronic gastritis type B. Serum ferritin was selected as the principal marker of iron metabolism. Result: the level of AA in gastric juice was significantly lower in people infected with *H.pylori*. Correlation between level of AA in gastric juice and serum ferritin was straight and strong. Decrease of AA concentration in gastric juice in people with chronic gastritis type B and iron deficiency, may signify that helicobacteriosis reduce antioxidant potential of gastric juice and it may be one of the factors which lead to the development of iron deficiency anemia.

KEY WORDS: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, iron deficiency, ascorbic acid, chronic gastritis, diagnostics