

© І.В. Чопей, Є.Й. Албок, В.М. Студеняк, 2011

УДК 616. 155. 194. 8-092:579. 835. 069. – 085.42

І.В. ЧОПЕЙ, Є.Й. АЛБОК, В.М. СТУДЕНЯК

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, Ужгород

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ-ТА ФЕРОТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ *HELICOBACTER PYLORI* ХВОРИХ З СУПУТНЬОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ

Причиною розвитку багатьох хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту є *Helicobacter pylori* (НР). За результатами проведених в минулому досліджень, присутність інфекції НР може бути пусковим фактором у розвитку не лише захворювань гастродуоденальної зони, а й анемічних станів, розповсюдженість яких також невпинно зростає у всьому світі. Так, за рекомендаціями Маастрихтського консенсусу-3-2005 рекомендовано проведення ерадикаційної терапії у хворих на залізодефіцитну анемію, асоційованих з НР.

В статті наведені результати власних досліджень, направлених на вивчення впливу різних схем ерадикаційної терапії на показники крові інфікованих НР хворих, та протікання супутньої ЗДА у поєднанні, та без використання препаратів заліза.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, *Helicobacter pylori*, обмін заліза, ерадикаційна терапія, терапія препаратами заліза

**Вступ.** Протягом останніх років питома вага захворювань органів травлення зростає у всіх країнах світу. У структурі всіх захворювань на даний час вони посідають третє місце. Значну частину цих захворювань складають хронічні патологічні стани.

Причиною розвитку багатьох хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту є *Helicobacter pylori* (НР). За результатами проведених в минулому досліджень, присутність інфекції НР може бути пусковим фактором у розвитку не лише захворювань гастродуоденальної зони, а й анемічних станів [1-28].

На сьогоднішній день створено багато теорій щодо можливого впливу НР на розвиток анемічного синдрому. Більшість із них схиляються на користь негативного впливу НР на обмін заліза [1-28].

**Мета дослідження.** Вивчити особливості показників крові у НР-інфікованих пацієнтів, дослідження впливу різних схем ерадикації НР на показники червоної крові та обміну заліза інфікованих НР, анемічних хворих, при комбінованому лікуванні різними препаратами заліза. Для досягнення мети нами були визначені основні завдання дослідження.

1. Визначити рівень НР-інфікованості серед дорослих осіб закарпатського населення.

2. Провести порівняльну характеристику показників крові НР-інфікованих та НР-негативних пацієнтів.

3. Вивчити частоту виникнення залізодефіцитної анемії (ЗДА) нез'ясованного генезу серед НР-інфікованих осіб.

4. Оцінити динаміку змін показників червоної крові та обміну заліза після проведеного лікування різними схемами ерадикаційної терапії у поєднанні з-, та без використання препаратів заліза.

**Матеріали та методи.** Досліджено 318 пацієнтів різного віку та статі з діагнозом диспепсія. Середній вік обстежених осіб складав 47,2 року. В дослідження включались НР-позитивні хворі (група 1), які розподілялись на терапевтичні групи згідно з 2 основними критеріями: 1) ЗДА нез'ясованного генезу, з рівнем гемоглобіну: 130-110 г/л для чоловіків, 120-110 г/л для жінок – для груп із ЗДА легкого ступеня важкості (групи 2а та 2б), 90-109 г/л для чоловіків, 80-99 г/л для жінок – група із ЗДА середнього ступеня важкості (групи 2с). При верифікації ЗДА також враховувались: MCV еритроцитів – менше 80 fl., та рівень сироваткового феритину – нижче 30 ng/ml. 2) НР-асоційований гастрит.

З дослідження виключались пацієнти з диспепсією, в яких причину виявленого ЗДА при первинних клінічних та лабораторно-інструментальних обстеженнях вдалося з'ясувати, їх супутні захворювання напряму могли призвести до розвитку дефіциту заліза (онкогематологічні захворювання, кровотечі різного генезу та локалізації, гінекологічні захворювання у жінок, післяопераційні стани, стани після операцій на шлунку, інфекції, новоутворення, активні захворювання печінки, нирок, колагенози. В дослідження також не включались вегетаріанці, вагітні та жінки в періоді лактації, а також особи, в яких була підвищена чутливість до амоксициліну, кларитроміцину, тінідазолу, лансопрозолу.

Наявність інфекції НР первинно встановлювалась на основі результатів імуноферментного аналізу сироватки крові, з використанням тест-системи „ImmunoComb” Organics (Ізраїль), даних ендоскопічного дослідження з аналізом гастробіоптатів за допомогою CLO-тесту („Pliva Lachema”) та фекального „CITO TEST H.pylori Ag” (Іспанія).

Рівень заліза сироватки та феритину досліджуваних пацієнтів визначались імунохемілюмінесце-

нтним методом на біохімічному аналізаторі «Cobas Integra».

Ефективність ерадикаційної терапії оцінювалась через 4 тижні після проведеної ерадикаційної терапії методом імунохроматографічного дослідження фекалій з використанням тесту „СІТО TEST H.pylori Ag” (Іспанія).

Хворі з первинним ураженням НР отримували стандартну тритерапію: лансопризол – 15 мг. 2 р/день, амоксицилін 1,0 г 2 р/день, кларитроміцин 500 мг 2 р/день. Пацієнти, заражені НР повторно лікувались секвенційною ерадикацією (схемою 5+5): лансопризол – 15 мг 2 р/день у поєднанні з амоксициліном – 1,0 г 2 р/день – протягом 5 днів, потім лансопризол – 15 мг 2 р/день, кларитроміцин – 500 мг 2 р/день, тінідазол – 500 мг 2 р/день – наступні 5 днів. Група 2а поряд з ерадикацією отримувала пероральний препарат заліза («Глобірон» по 1 капс. 2 рази на день). Виділено окрему групу 2б із ЗДА легкого ст. в., яка отримувала тільки ерадикаційну терапію, внаслідок непереносимості препаратів заліза. Група 2с із ЗДА середнього ст.

в., крім ерадикації НР лікувалась парентеральними препаратами заліза (карбоксимальтозою та сахаратом заліза в дозах, згідно індивідуального дефіциту заліза хворих, розрахованого за формулою Ганзоні).

База даних із результатами досліджень створювалась за допомогою електронних таблиць «Excel for Windows-2003». Статистична обробка результатів (варіаційно-статистичний аналіз кількісних та динаміки якісних показників, оцінка достовірності різниці середніх величин за коефіцієнтом Ст'юдента і ступенем вірогідності р, кореляційний аналіз здійснювалися за допомогою пакету прикладних програм «Statistica for Windows 6.0».

**Результати досліджень та їх обговорення.** Розповсюдженість НР-інфекції серед досліджених осіб була 71,4%, що відповідає загальноукраїнським показникам.

Рівень гемоглобіну у НР-інфікованих ( $113,6 \pm 9,06$  g/L) був статистично значущо нижчим ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у НР-негативних ( $149,5 \pm 6,36$  g/L).

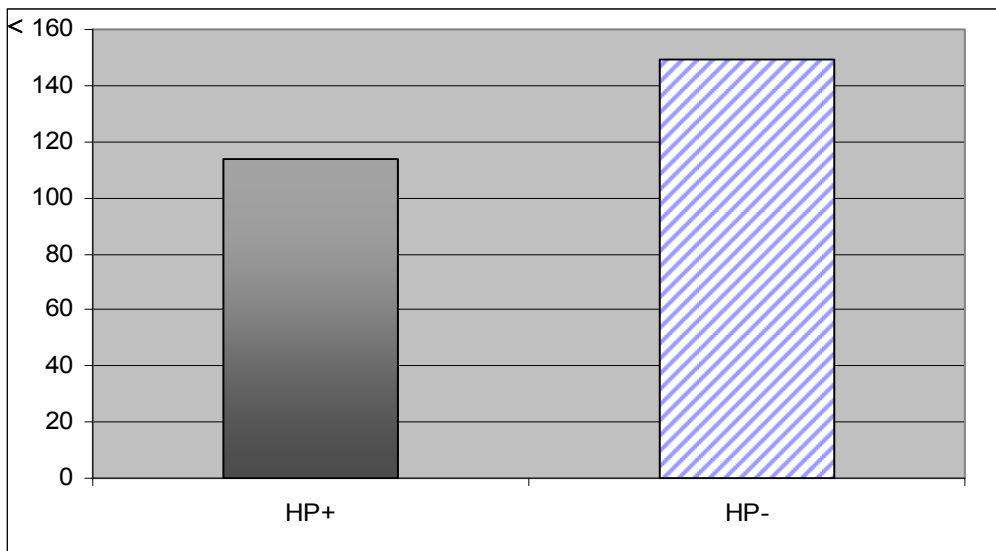


Рис. 1. Середні значення гемоглобіну (г/л) в залежності від НР-інфікованості пацієнтів ( $p < 0,05$ ).

При продовженні аналізу показників червоної крові (кольоровий показник, еритроцити, їх морфологічні показники – MCV, MCH, MCHC) та обміну заліза (сироваткове залізо та феритин) встановлено, що виявлена анемія у 100% випадків мала залізодефіцитний характер. Таким чином виявлено, що ЗДА нез'ясованого генезу серед НР-позитивних пацієнтів виявлялась значно частіше (28,2%), ніж серед НР-негативних осіб (5,2%).

Середні показники феритину у НР-позитивних осіб виявились статистично значущо нижчими у порівнянні з аналогічними показниками у НР-негативних ( $p < 0,05$ ). Для уточнення причини дефіциту заліза у НР-інфікованих, нами вивчено статевий розподіл показників феритину серед усіх обстежених, незалежно від НР-інфікованості. При оцінці отриманих даних виявлено, що середні зна-

чення феритину у представників жіночої статі ( $39,3 \pm 19$  ng/mL) були дещо нижчими, ніж у осіб чоловічої статі ( $47,05 \pm 21$  ng/mL), але дана різниця не є статистично значущою ( $p > 0,05$ ). При врахуванні НР-інфікованості статевий розподіл показників феритину статистично достовірної різниці за статтю не виявлено. В той же час, чітко відображається достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників НР-позитивних та НР-негативних осіб в середині обох статевих груп. Тобто, зниження середніх значень феритину у НР-інфікованих була не тільки за рахунок пацієнтів жіночої статі, вони були нижчими і у НР-позитивних пацієнтів чоловічої статі ( $26,8 \pm 13,2$ ) у порівнянні з НР-негативними чоловіками ( $67,3 \pm 19,1$ ). Отримані результати аналізу представлені на рисунку 2.

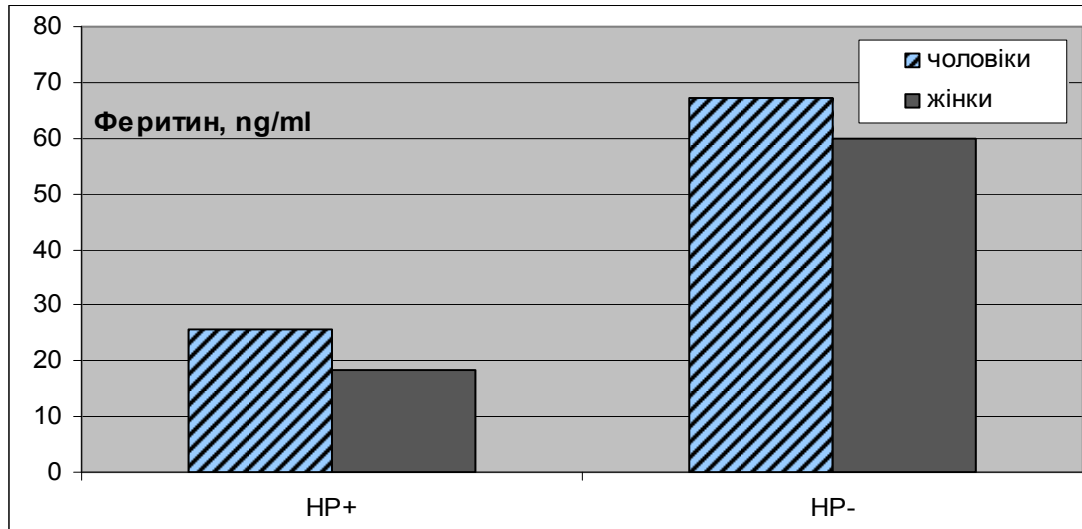


Рис. 2. Статевий розподіл середніх значень феритину в залежності від HP-інфікованості пацієнтів ( $p < 0,05$ , при порівнянні значень HP-позитивних та негативних пацієнтів у середині статевої групи).

Лікувальну програму дослідження виконали всі включені в дослідження пацієнти.

Ефективність ерадикації при стандартній тритерапії була 82%, при секвенційній терапії – 96%.

При ерадикації HP пацієнтів із ЗДА легкого

ступеня важкості з супутньою терапією пероральними препаратами заліза (група 2a) відзначено статистично достовірну різницю середніх значень гемоглобіну на 6 міс. лікування, а феритину – на 3 міс. лікування.

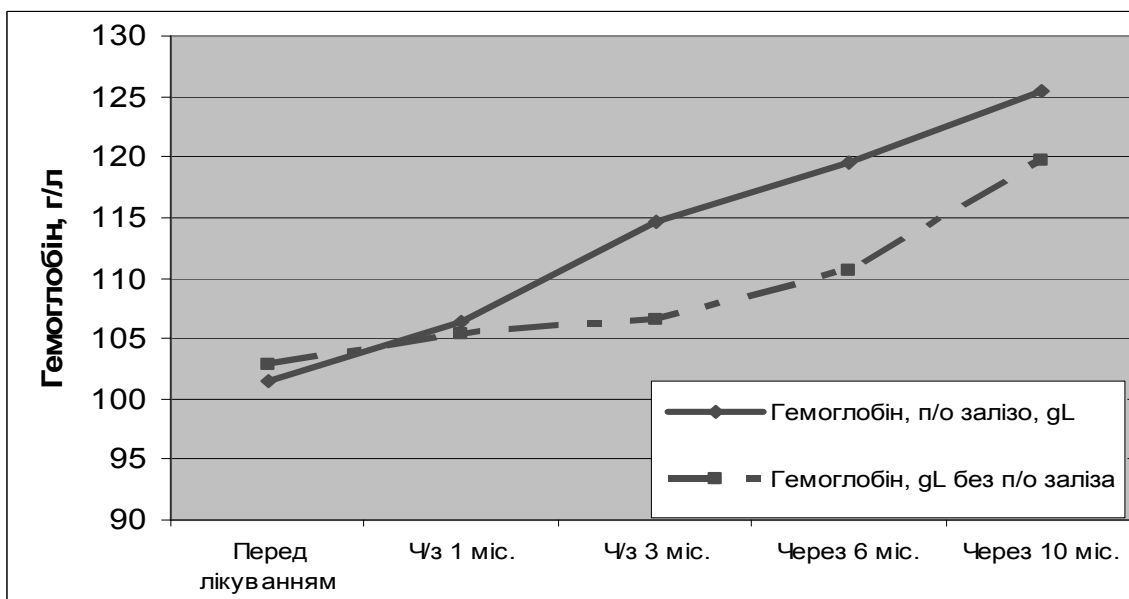


Рис. 3. Динаміка змін середніх значень гемоглобіну при ерадикації HP з- (група 2a), та без використання пероральних залізовмісних препаратів (група 2б).

Цікаво відзначити, що аналогічна, достовірна, позитивна динаміка показників гемоглобіну ( $p = 0,041$ , на 10. міс. після ерадикації) та феритину ( $p = 0,033$ , на 9. міс.) була у представників анемічної групи 2б, які не лікувались препаратами заліза у зв'язку з непереносимістю їх, а отримували тільки одну з двох ерадикаційних схем (рис.4).

В динаміці проведеної феротерапії та подальшого спостереження виявилось, що найбільш оптимальна динаміка показників феритину (рис. 4) та гемоглобіну (рис.5) простежувалася у групі 2с, де для поповнення запасів заліза використовувався парентеральний препарат карбоксимальтози заліза (рис. 4).

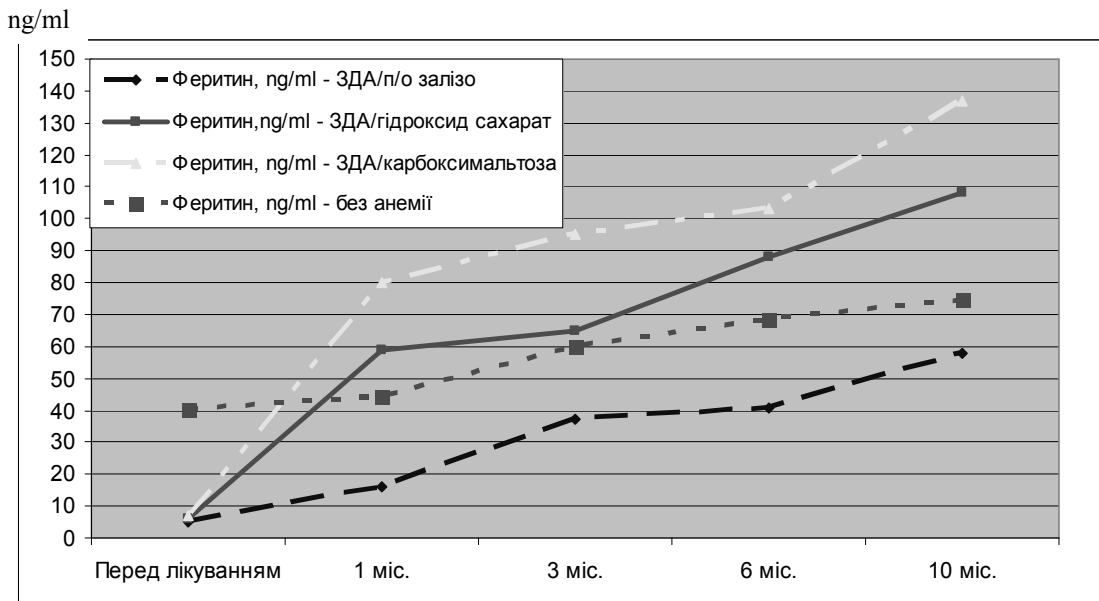


Рис. 4. Динаміка змін середніх значень показників феритину при комбінованому лікуванні різними препаратами заліза.

На нашу думку, кращий ефект лікування у цій групі пояснюється кращою біодоступністю та меншою токсичністю препарату і, відповідно, ранньою активацією процесів гемопоєзу, з наступною більш швидкою нормалізацією показників червоної крові.

Слід також відзначити, що на 6 міс. після проведеної ерадикаційної терапії нами також виявлено статистично достовірне ( $p=0,028$ ) підвищення показників сироваткового феритину

навіть у загальній, НР-позитивній групі 1, у яких на момент включення в дослідження не виявлялись ознаки ЗДА. (див. рис.5, група без анемії).

Якщо взяти до уваги супутню ерадикаційну терапію, то потрібно відзначити, що незалежно від використаного препарату заліза, статистично достовірно кращими виявились показники гемоглобіну у групах, де з метою ерадикації НР була використана секвенційна схема.

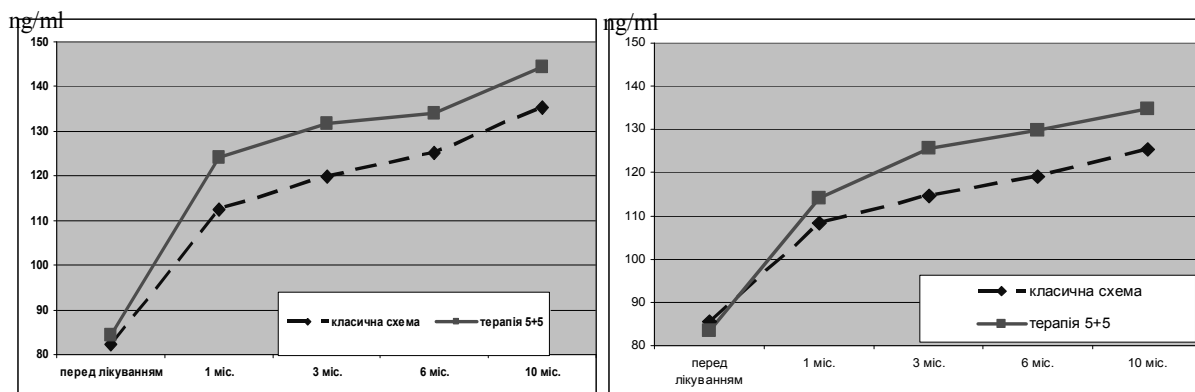


Рис. 5-6. Отримані результати середніх значень гемоглобіну після комбінованого лікування ерадикацією з карбоксимальтозою заліза (зліва) та сахаратом заліза (справа).

Таким чином, можна припустити, що кращі показники гемоглобіну у групах з секвенційною ерадикацією можуть бути обумовлені вищою ефективністю ерадикації у даній групі пацієнтів, і відповідно, швидшим та ефективнішим відновленням балансу заліза в організмі хворих. Тому нами проведено кореляційний аналіз для вивчення взаємозв'язку між ефективністю ерадикації НР в окремих групах та динамікою нормалізації показників гемоглобіну та феритину. Виявлено, що дані показники у всіх

терапевтичних групах були в позитивній, достовірній кореляції ( $p=0,0013$ ) з ефективністю використаної ерадикаційної схеми.

Нами також зафіксовано на 6 міс. після лікування статистично достовірне ( $p=0,028$ ) підвищення показників сироваткового феритину навіть у загальній, НР-позитивній групі 1 (без анемії, див. рис.4).

Відсутність клініко-лабораторних ознак ЗДА та необхідності в підтримуючій феротерапії виявлено

на 10 місяць після лікування у 95,7% хворих груп 2а та 2б, та у 81,3% хворих групи 2с.

**Висновки.** Проведене нами дослідження вказує на те, що інфекція НР призводить не тільки до гастроінтестинальних захворювань, але й до виникнення дефіциту заліза та ЗДА різного ступеня важкості. Тому вважається необхідним проведення ряду подальших досліджень для вивчення точного механізму негативної дії НР на обмін заліза інфікованих пацієнтів, а також механізмів компенсації та адаптації організму у хворих, інфікованих НР, без супутніх ознак дефіциту заліза чи ЗДА.

При наявності протипоказань до використання препаратів заліза проведена ерадикаційна монотерапія може навіть самостійно обумовлювати покращення показників обміну заліза та гемопоезу у пролікованих пацієнтів. Ефективна ерадикація та паралельне поповнення виснажених запасів заліза у НР-інфікованих пацієнтів призводить до стабільної ремісії ЗДА, і вважається ідеальною схемою лікування, у зв'язку з більш швидким покращенням якості життя та працездатності даної категорії хворих.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Annibale B. Reversal of iron deficiency anaemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis / B. Annibale, M. Marignani, B. Monarca // *Ann.Intern.Med.* — 2005. — Vol.131. — P. 668—740.
2. Barabino A. *Helicobacter pylori*—related iron deficiency anemia: a review / A. Barabino // *Helicobacter.* — 2002. — Vol.7, № 2. — P.71—76.
3. Berg A. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: a population—based study among 1806 adults in Germany / A. Berg // *Am.J.Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1014—1024.
4. Bini E.J. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged? / E.J. Bini // *Am.J.Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 495—502.
5. Byrd T. Regulation of transferrin receptor expression and ferritin content in human mononuclear phagocytes: coordinate upregulation by iron transferrin and down—regulation by interferon gamma / T. Byrd, M. Horwitz // *Clin.Invest.* — 1999. — Vol. 91. — P. 969—972.
6. Choe J. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children / J. Choe, S. Kim, I. Hong // *Arch.Dis.Child.* — 2003. — Vol. 88, №2. — P.178—183.
7. Choe J. *Helicobacter pylori*—associated iron deficiency anemia in adolescent female athletes / J. Choe, J. Kwon, M. Jung // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 139. — P.100—104.
8. Choe Y. A possible relation of the *Helicobacter pylori* pfr gene to iron deficiency anemia? / Y. Choe, T. Hwang, H. Kim // *Helicobacter.* — 2001. — Vol.6, № 1. — P.55—64.
9. Choe Y. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron—deficiency anemia in *Helicobacter pylori*—infected gastric mucosa / Y. Choe, Y. Oh, N. Lee // *J.Gastroenterol.Hepatol.*—2003. — Vol.18. — P.980—985.
10. Dhaenens L. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin—binding protein from *Helicobacter pylori* / L. Dhaenens, F. Szczębara, M.O. Husson // *Infect.Immun.*— 1997. — Vol.65. — P.514—522.
11. Dickey W. Iron deficiency, gastric atrophy and *Helicobacter pylori* / W. Dickey // *Dig.Liver Dis.*— 2002. — Vol. 34. — P. 313—328.
12. Diop S. Reversal of iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection / S. Diop, A. Aouba, B. Varet // *Presse Medicale.* — 2004. — Vol. 33. — P. 1517—1525.
13. Doig P. The *Helicobacter pylori* 19,6—Kilodalton—protein is an iron containing protein resembling ferritin / P. Doig, J. Austin, T. Trust // *J.Bacteriol.* — 1993. — Vol. 175. — P. 557—618.
14. Dufour C. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia / C. Dufour, M. Brisigotti, G. Fabretti // *J.Pediatr.Gastroenterol. Nutr.* — 1993. — Vol. 17. — P. 225—232.
15. Fisher W. Novel activities of the *Helicobacter pylori* vamaolating: from epithelial cells toward the immune system / W. Fisher, B. Gebert, R. Haas // *Int.J.Med.Microbiol.* — 2004. — Vol. 293. — P. 539—547.
16. Hacıhanefioglu A. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori* / A. Hacıhanefioglu, F. Edebali, A. Celebi // *Hepato—Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 51. — P.313—318.
17. Hocker M. *Helicobacter pylori* virulence factors — one part of a big picture / M. Hocker, P. Hohenberger // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 1231—1233.
18. Husson M.O. Iron acquisition by *Helicobacter pylori* : importance of human lactoferrin / M.O. Husson, D. Legrand, V. Spik // *Infect.Immun.* — 1993. — Vol. 61. — P. 2694—2701.
19. Jilmar A. Coffee phagia and iron deficiency anemia: a possible association with *Helicobacter pylori* / A. Jilmar, F. Candan, M. Turan // *Health Popul.Nutr.* — 2005. — Vol. 23, №1. — P.102—106.
20. Joshimura M. 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 pathogenetic factor in iron—deficiency anemia / M. Joshimura, M. Hirai, N. Tanaka // *Intern.Med.* — 2003. — Vol. 42. — P.971—978.
21. Kerr J.R. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* / J.R. Kerr, A. Allkhatif, A.J. Barson, J. R. Burnie // *Arch.Dis.Child.* — 2000. — Vol. 83. — P. 429—434.
22. Kohno M. Iron deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis / M. Kohno, S. Muraoka, M. Takahashi // *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* — 2000. — Vol. 31. — P.52—58.
23. Lehours P. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori*—virulence factors with strains involved in low—grade gastric mucosa—associated lymphoid tissue lymphoma / P. Lehours, A. Menard, S. Dupont // *Infect. Immun.* — 2004. — Vol. 72. — P. 880—888.
24. Milman N. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults / N. Milman, S. Rosenstock, L. Andersen // *Gastroenterology* — 1998. — Vol. 115. — P. 268—342.

25. Nahon S. Helicobacter pylori—associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? / S. Nahon, P. Lahmek, J. Massard // *Helicobacter*. — 2003. — Vol.8, № 6. — P.573—580.
26. Odum I. Investigation of Helicobacter pylori ascorbic acidoxidating activity / I. Odum, L.P. Andersen // *FEMS Immunol.Med.Micriobiol.*—1995.—Vol. 10.—P. 289—294.
27. Parkinson A.J. High prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults / A.J. Parkinson, B. D.Gold, L. Bulkow [et al.] // *Clin.Diagn.Lab.Immunol.* — 2000. — Vol.7—P. 885—893.
28. Peach H.G. Helicobacter pylori infection: an added stressor on iron status of women in the community / H.G. Peach, Bath N.E., Farish S // *Med.J.Australia* — 1998. — Vol. 169.—P. 188—278.

**Стаття надійшла до редакції 22.03.2011**

I.CHOPEY, E. ALBOK, V. STUDENJAK

Uzhhorod National University, Faculty of Postgraduate Education, Chair of therapy and family medicine, Uzhhorod

**EFFICIENCY ESTIMATION OF COMBINED USE OF ERADICATION- AND IRON REPLACEMENT THERAPY IN HELICOBACTER PYLORI-INFECTED PATIENTS WITH CONCOMITANT IRON DEFICIENCY ANEMIA**

Reason of the development of many chronic gastrointestinal diseases is Helicobacter pylori (HP). Results of conducted in the past researches shows, that HP can be a starting factor in development of not only gastroduodenal diseases, but also iron deficiency anaemia, prevalence of which incessantly grows in whole world. So, Maastrichts consensus-3 (2005) is recommended eradication therapy for all patients with iron deficiency anaemia (IDA), associated with HP.

There is published results of own researches in this article, which has aimed to investigate the influence of eradication therapy by different schemes on infected HP patients blood values, and to evaluate the flowing of concomitant IDA in combination, and without use of iron replacement therapy.

**Key words:** iron deficiency anaemia, Helicobacter pylori, iron metabolism, eradication therapy, iron replacement therapy