

УДК 616. 155. 194. 8-092:579.835.12

АНЕМІЯ У ХВОРИХ НА ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗ: САМОСТІЙНА ХВОРОБА ЧИ СУПУТНИЙ СИНДРОМ?**Чопей І.В., Албок Є.Й., Колесник П.О., Фабрі З.Й.****Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, * медичний факультет, кафедра біохімії та фармакології, м. Ужгород*

РЕЗЮМЕ: у статті наводиться аналіз результатів власних досліджень, які проводились із метою визначення рівня інфікованості *Helicobacter pylori* у хворих на анемію, а також для встановлення взаємозв'язку та імовірного механізму впливу даної інфекції на ферростатус вивчених пацієнтів. Дослідження проводилось у два етапи, загальна кількість обстежених становила 123 осіб. З дослідження виключалися пацієнти з хворобами, які безпосередньо чи опосередковано можуть призводити до розвитку анемічного синдрому. Встановлена вікова залежність виникнення анемії у НР-інфікованих осіб, причому виявлена анемія у тематичних хворих визнана не залізодефіцитною.

Ключові слова: анемія хронічних захворювань, залізодефіцитна анемія, *Helicobacter pylori*, обмін заліза, поліморбідність

Вступ. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – одне з найбільш розповсюджених захворювань людини. Дефіцит заліза залишається найбільш частою причиною розвитку аліментарних анемії у багатьох країнах світу [7].

Частка її в структурі всіх діагностованих анемії складає 75-85%. За даними ВООЗ (2003 р.), латентний дефіцит заліза можна виявити у 66-88% населення земної кулі, з них 33% – жінки репродуктивного віку, а 49% – діти, в т.ч. 26% віком від 1 до 6 років [5].

Дослідження причин ЗДА на сьогодні має велике практичне значення з медичної точки зору, оскільки дана патологія призводить до функціональних розладів органів і систем, обтяжує перебіг багатьох гострих та хронічних захворювань, може бути причиною ускладнень вагітності та пологів, пізніх гестозів, загроз переривання вагітності, передчасних пологів, слабкості родової діяльності, родових кровотеч, мертвонароджуваності, а також значно знижує працездатність та її ефективність, що призводить щорічно до значних економічних збитків.

В Україні (за даними МОЗ України, 2005 р.) захворюваність на ЗДА становила 2,1 випадки на 1000 населення. В той же час, частка ЗДА в структурі всіх діагностованих анемії перевищує світовий показник і складає 88%. За даними редакторів, 30% діагностованих ЗДА етіологічний фактор встановити не вдається [2].

В Україні залізодефіцитні стани найчастіше діагностуються у Тернопільській, Івано-Франківській, Черкаській та Вінницькій областях [8].

Беручи до уваги таку негативну тенденцію захворюваності у всьому світі, ВООЗ у 2000 р. розробила та затвердила програму гемоглобінового оздоровлення населення земної кулі. На жаль, пункти даної програми залишаються лише декларативними у більшості країн світу.

У 2006 р. UNISEF спільно з ВООЗ було прийняте спільне рішення про необхідність ефективного масового контролю за поширенням анемії, сприяння розробленню та впровадженню комплексу територіально адаптованих заходів із метою зниження частоти анемії щонайменше на одну третину до 2010 року [2].

Незважаючи на поглиблене вивчення причин ЗДА та особливостей її клінічного протікання, розроблення численних методик ранньої діагностики, лікування та профілактики даної патології, частота її невинно зростає у всьому світі. Даний факт підтверджує актуальність припущення про можливе неадекватне розуміння етіології даної патології.

На сучасному етапі за етіологічним принципом ЗДА класифікують наступним чином [4]:

- 1) ЗДА, зумовлена крововтратами;
- 2) ЗДА при підвищених витратах організмом заліза:
 - вагітність і лактація;
 - періоди росту та розвитку;
- 3) ЗДА при резорбційній недостатності заліза:
 - постгастрорезекційна та агастральна ЗДА;
 - анентеральна та ентеральна ЗДА;
- 4) ЗДА при порушенні транспорту заліза.

Серед імовірних причин розвитку рецидивуючих та рефрактерних ЗДА в останній час все частіше називають хелікобактерну інфекцію, розповсюдження якої за останні роки теж невинно зростає у всіх країнах світу [2].

На сьогоднішній день відомо, що розповсюдженість НР постійно зростає серед населення різних країн світу. Виявлені значно вищі показники поширеності НР у країнах, що розвиваються. В Україні розповсюдженість НР становить 60-85%, отже наша країна знаходиться в зоні епідеміологічного розповсюдження даної інфекції [9].

Ведуться дискусії про роль НР у розвитку не тільки ЗДА, а й у ряд інших захворювань серцево-судинної системи (атеросклероз, ІХС, ішемічний

інсульт), шкіри (хронічна ідіопатична кропивниця, псоріаз, еритродермія), аутоімунних захворювань (хвороба Шегрена, ревматоїдний артрит, аутоімунний тиреоїдит), а також бронхіальної астми, непліддя, цукрового діабету, синдрому раптової смерті у новонароджених тощо [6].

Незважаючи на різноманітність вищевказаних захворювань на сьогодні описані численні випадки, коли успішно проведена ерадикаційна терапія призводила до часткової чи повної їх ремісії.

З'явилися також повідомлення про зникнення ЗДА після ерадикації хелікобактерної інфекції [2].

Зацікавленість дослідників щодо перебігу анемії у НР-інфікованих хворих різко зросла, але в результаті проведених у минулому досліджень причетність НР до виникнення анемії залишається остаточно нез'ясованою. На сьогодні зроблено велику кількість досліджень, результати яких свідчать як на користь, так і проти даного припущення.

Таблиця 1

Аналіз проведених епідеміологічних досліджень, що проводились із метою встановлення взаємозв'язку між ЗДА та інфекцією НР [9].

№	Автори, місце, час проведеного дослідження	Кількість досл.осіб	Кінцеві висновки дослідження
1.	Shafiqul A. Sarker et all., Індія, 2004	25	Не виявлено достовірно нижчого рівня абсорбції заліза у НР-інфікованих дітей при порівнянні із неінфікованими
2.	Seo J.K.et all., Корея, 2002	693	Виявлено більш низький рівень феритину у НР- інфікованих осіб
3.	Berg G.et all., Німеччина, 2001	1806	
4.	Milman N. et all., Данія, 1998	2794	
5.	Parkinson A. J.et all., США, 2000	2080	
6.	Choe J.H. et all., Корея, 2001	220	
7.	Ashorn M. et all., Фінляндія, 2001	8	
8.	Choe J.H.et all., Нова Зеландія, 2003	1060	Не отримано достовірну різницю при порівнянні показників феритину у НР-позитивних та НР-негативних осіб Після успішної ерадикації НР у підлітків спостерігається поступове зникнення клініч. симптомів ЗДА, відсутні рецидиви захворювання
9.	Konno M. et all., Японія, 2000	6	
10.	Toyonaga A. et all., Японія, 2000	365	Вищі показники засвоєння заліза у НР-негативних осіб
11.	Annibale B. et all., Італія, 1999	30	Зникнення клініч. ознак ЗДА на 12 міс. після проведеної ерадикації
12.	Collet J.A. et all., Австралія, 1999	1064	Виявлений прямий зв'язок із низким рівнем сироваткового заліза та НР-інфікованістю у досліджених жінок
13.	Reach H.G. et all., Австралія, 1998		

Протягом останніх років обговорюються також гіпотези щодо можливого механізму впливу НР на розвиток анемії. В той же час, залишається недоведеною навіть первинна роль інфекції НР у виникненні залізодефіцитних станів, оскільки існують припущення щодо можливого розвитку атрофії слизової оболонки шлунка на фоні тривалого перебігу ЗДА, що в майбутньому призводить до характерних інтрагастральних симптомів та подальшого прогресування анемії [6]

З існуючих на сьогодні версій щодо механізму дії НР на розвиток анемії найбільш обґрунтованими вважаються такі [9]:

- НР здатний самостійно захоплювати й використовувати для власних потреб аліментарне залізо;

- НР містить залізо-зв'язуючий протеїн, завдяки якому здатний захоплювати та накопичувати великі запаси аліментарного заліза, конкурентно викликаючи залізодефіцит в організмі господаря;

- зовнішні рецептори НР здатні захоплювати людський лактоферин;

- мутація в rfr-гені НР призводить до зростання здатності його до захоплення та накопичування заліза;

- НР викликає підвищення концентрації інтерлейкіну-6, який в свою чергу стимулює продукцію

$\alpha 2$ -антитрипсину – відомого інгібітора еритропоезу.

- НР знижує вміст аскорбінової кислоти в шлунковому соці, яка є одним із основних факторів всмоктування аліментарного заліза.

Таким чином, незважаючи на численність проведених по темі досліджень, зв'язок НР з рецидивуючими анеміями залишається дискусивним досьогодні, тому основний напрямок наших досліджень спрямовується на вирішення цієї проблеми у наших пацієнтів.

Метою нашого дослідження було визначити рівень НР-інфікованості у хворих з анемією та встановити характер зв'язку між НР-інфекцією та розвитком анемії у інфікованих хворих.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз основних показників червоної крові у НР-інфікованих осіб різної вікової категорії.

2. Порівняти середні показники червоної крові, заліза та феритину сироватки виявлених тематичних хворих (НР-позитивні з виявленою анемією) з аналогічними показниками НР-інфікованих неанемічних пацієнтів та у здорових осіб.

3. Виявити характерні відмінності у різних групах НР-позитивних пацієнтів та встановити характер анемії.

Матеріали та методи. Дослідження проводилось у 2 етапи. На I етапі дослідження нами були відібрані НР-інфіковані хворі у загальній кількості 108, серед них – 52 чоловіків, 56 жінок. Середній вік обстежених осіб складав 47,2 року. У групу досліджених включались особи, у яких наявність інфекції НР встановлювалась на основі результатів імуноферментного аналізу сироватки, виконаним тестом „ImmunoComb” Organics (Ізраїль), фекального тесту („СІТО TEST Н.руlogі Ag” фірми „Фармаско”- Іспанія), позитивного СЛО-тесту („Pliva Lachema”) з гастробіоптатами, отриманими під час фіброгастроскопічного дослідження пацієнтів апаратом Olimpus.

На II етапі дослідження з категорії досліджених осіб похилого віку (старше 60 років) відібрані па-

цієнти, котрі знаходяться на обліку в дільничного терапевта з діагнозом анемії невизначеного генезу, в яких визначалися низькі показники червоної крові (гемоглобін – у чол. ≤ 130 г/л, у жін. ≤ 120 г/л.) на момент проведення обстеження та в минулому. З цих пацієнтів створено **групу А** досліджених у кількості 16 осіб (всі представники жіночої статі).

З НР-інфікованих осіб аналогічної вікової категорії, у яких не було виявлено проявів анемії за клінічними та лабораторними даними сформовано **групу Б** досліджених у загальній кількості 15 осіб. Контрольну **групу В** становили НР-негативні пацієнти з нормальними показниками червоної крові аналогічної вікової категорії.

Для верифікації діагнозу залізодефіцитної анемії ми користувались критеріями ВООЗ: клінічні дані, зниження гемоглобіну – у чол. ≤ 130 г/л, у жін. ≤ 120 г/л, рівень сироваткового заліза ≤ 12 мкмоль/л., залізо-зв'язуюча здатність – ≤ 69 мкмоль/л, рівень сироваткового феритину – ≤ 30 нг/мл (6-159 ng/mL).

Рівень заліза сироватки та феритину досліджених пацієнтів визначались імунохемілюмінесцентним методом у лабораторії MeDiS (м.Львів), атестованій Держстандартом України.

З дослідження виключались особи із супутніми захворюваннями, які безпосередньо чи опосередковано можуть призводити до розвитку анемічного синдрому (гематологічні захворювання, кровотечі різного генезу та локалізації, постопераційні стани, пацієнти з оперованим шлунком, інфекції, новоутворення, захворювання печінки, нирок, колагенози, пацієнти-вегетаріанці).

Результати дослідження та їх обговорення.

Після розподілу досліджених осіб за віковим принципом нами проведена оцінка їх середніх показників червоної крові у них, при якій отримані результати, представлені на діаграмах 1-2. Показник **p** визначався при порівнянні середніх показників гемоглобіну та еритроцитів у хворих, віком старше 70 р. відносно пацієнтів молодшої та середньої вікової категорії.

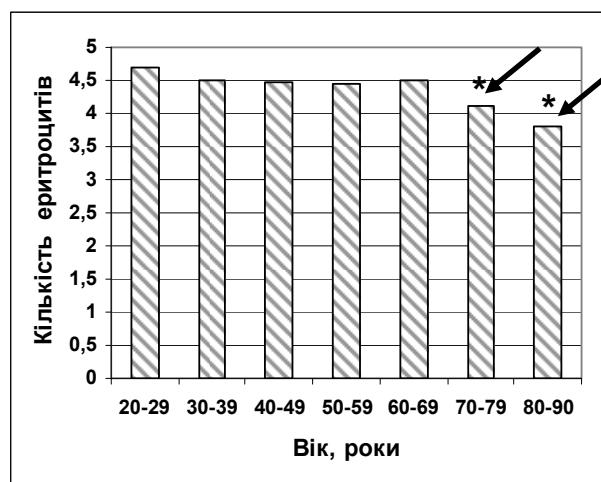
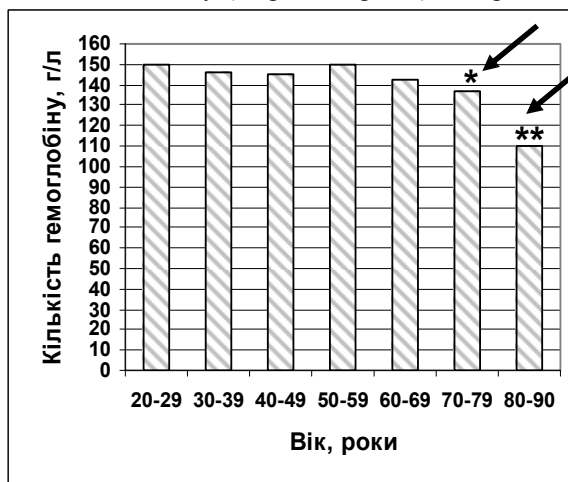


Рис. 1-2. Порівняння середніх показників гемоглобіну та середніх показників еритроцитів у НР-інфікованих пацієнтів за віковими критеріями

Примітка: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Як видно з рис. 1 і 2, достовірне зниження показників червоної крові у осіб похилого віку (старше 60 років). Статистично значущу різницю середніх показників у НР-інфікованих осіб інших вікових категорій не відмічено. Середні показники сироваткового заліза становили $14,9 \pm 3,2$ мкмоль/л, феритину – $59,2 \pm 11,6$ ng/ml.

На II етапі дослідження визначили середні показники гемоглобіну та еритроцитів у створених нами групах хворих. Отримана достовірна різниця ($p \leq 0,05$) за середніми показниками гемоглобіну у групах А та В (середні показники гемоглобіну у групі А – $112,83 \pm 11,1$ г/л, у групі Б – $148,5 \pm 9,6$ г/л, у групі В – $134,4 \pm 6,8$ г/л), яка підтверджувала пра-

вильний груповий розподіл досліджених нами хворих.

При порівнянні середніх показників еритроцитів у трьох групах встановлена значна тенденція до зниження їх у представників групи А при порівнянні їх з показниками хворих у групі В.

Наступним кроком дослідження була оцінка середніх показників вмісту заліза сироватки крові у відібраних осіб. Виявлено статистично достовірну різницю за середніми показниками заліза сироватки між гр.А та групою здорових осіб. У НР-позитивних осіб групи А і Б достовірної різниці в середніх показниках заліза сироватки також не було. Отримані результати аналізу зображено на рис 3.

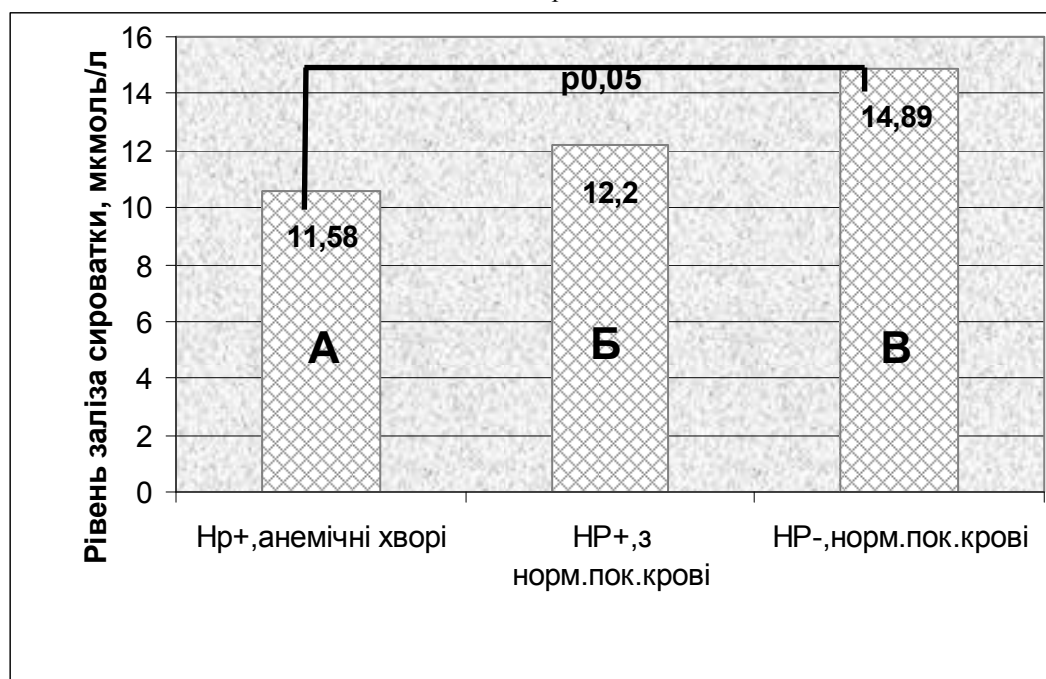


Рис. 3. Середні показники заліза у досліджених групах

При порівнянні середніх показників феритину в досліджених групах статистично значущої різниці теж не було виявлено, результати порівняльного аналізу подаються на рис 4. Таким чином, на основі отриманих даних можна визначити, що виявлена анемія у досліджених тематичних пацієнтів не була залізодефіцитною. На факт відсутності залізодефіциту вказують нормальні середні значення сироваткового заліза та феритину в представників групи А.

Слід також брати до уваги, що нами не виявлено достовірної різниці між середніми показниками сироваткового заліза та феритину при їх порівнянні у НР-позитивних пацієнтів групи А та Б, що свідчить не на користь впливу НР на розвиток анемічних станів.

Анемія, виявлена на I етапі дослідження у тематичних пацієнтів похилого віку скоріш за все пов'язана з наявністю супутніх захворювань, які в свою чергу можуть призводити до помірного порушення утилізації заліза, але рідко спричиняють клінічно та лабораторно виражений залізодефіцит. Такий тип порушення метаболізму заліза, окрім зниження показників червоної крові, проявляється у вигляді помірного зниження показників сироваткового заліза (до нижніх нормальних значень – як в нашому випадку), може супроводжуватись зниженням рівня трансферину та зменшенням насичення його залізом. В той же час, запаси заліза в кістковому мозку є нормальні чи навіть збільшені, що і відображається на нормальних чи навіть підвищених значеннях сироваткового феритину (як у досліджених нами тематичних хворих).

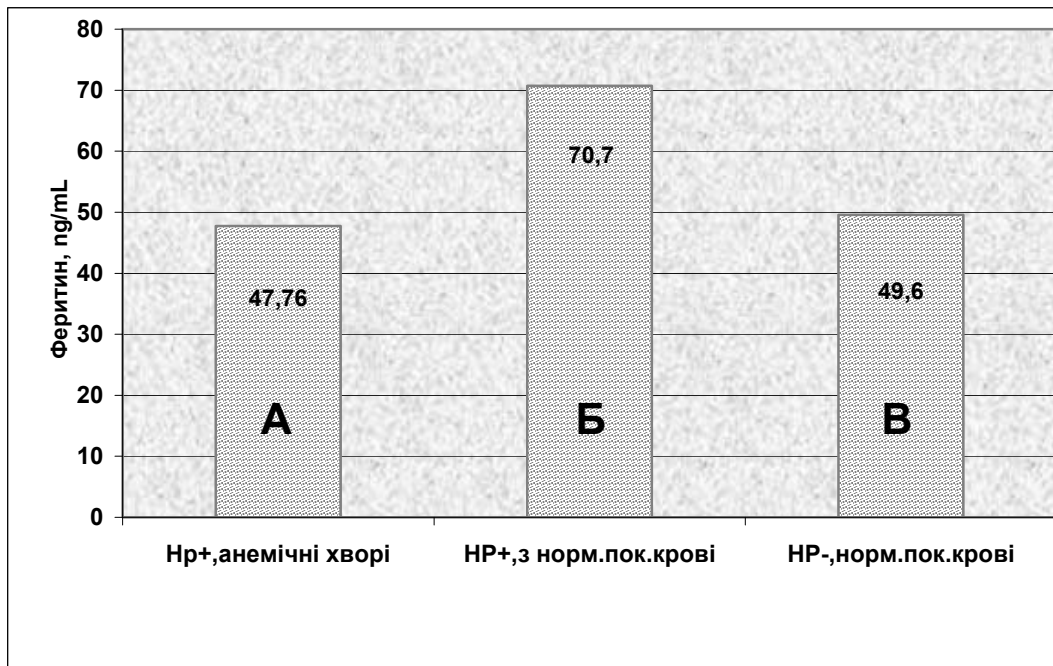


Рис. 4. Середні показники феритину у досліджених групах

Виникнення анемії супутніх хронічних захворювань, по описаному вище механізму у наших тематичних хворих є можливим у зв'язку з віковими особливостями, коли адаптивні та регенеративні можливості системи крові та кровотворення є мінімальними. Тому найменші коливання у фізіологічних потребах будь-якої ланки кровотворення можуть призводити до початку тривалого, інколи й неефективного адаптивного процесу.

Як відомо, з віком середня тривалість життя еритроцитів теж поступово зменшується, що обумовлено збільшенням активності ретикулоендотеліальної системи та відповідним посиленням фагоцитозу, що супроводжується постійним, помірним гемолізом у осіб старшої вікової категорії. Значне зменшення тривалості життя еритроцитів стає клінічно вираженим у осіб старше 55-60 років.

Зниження регенеративних та адаптивних можливостей червоної ланки кровотворення у таких пацієнтів пояснюється також зниженням продукції еритропоєтину у порівнянні з особами середнього та молодого віку.

Необхідно зазначити, що хоча отримані нами результати не підтверджують можливість впливу НР на розвиток досліджених нами анемії, у той же

час, не виключена можливість посилюючого впливу НР-інфекції на анемічний синдром, розвинутий у результаті супутніх патологічних станів, характер яких потребує подальших досліджень.

Висновки. Виявлена достовірна тенденція до зменшення показників червоної крові у Нр-позитивних пацієнтів старшої вікової категорії. Середні значення гемоглобіну були достовірно нижчими у групі Нр-позитивних анемічних хворих старшої вікової категорії у порівнянні з Нр-позитивними, неанемічними хворими. Середні показники сироваткового заліза у групі Нр-позитивних анемічних хворих аналогічної вікової категорії з супутньою патологією дихальної системи виявлені достовірно нижчими порівняно зі здоровими, НР-негативними пацієнтами.

Інфекція НР малоімовірно могла бути причиною розвитку цих анемії, хоча поєднана дія її із супутніми хронічними захворюваннями у досліджених пацієнтів похилого віку може мати посилене негативне значення. Причиною розвитку анемії у досліджених нами тематичних хворих найбільшою імовірністю є супутні патологічні процеси, характер та механізм впливу яких потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Денхем М.Дж., Чанарина И. Болезни крови у пожилых. – М.: Медицина, 1989. – С. 217.
2. Бабак О.Я., Зеленая И.И. Хеликобактерная инфекция и железодефицит. Современное состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. 2005.-№6 (26). – С. 82-84.
3. Бурков С.Г., Бурдина Е.Г. Инфекция Helicobacter pylori с позиции практического врача // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – №5. – С.16-20.
4. Дотарадський И.В., Исаков В.А., Татасаускас А.А. Внежелудочные эффекты Helicobacter pylori: продолжение инфекционного „ренессанса”? // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №2. – С. 16-22.
5. Зелена І.І. Характеристика основних показників обміну заліза у хворих на хронічний гастрит типу В // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №4 (30). – С. 39-43.

6. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови: руководство. / За ред. Б.И. Черпина, Ф.И. Плешкова. – М.: Медицинская литература, 2001. – Т.4. – С.27.
7. Федорук А.В., Некрасова Н.Н., Воробйов П.А. Оцінка типічної практики лікування залізодефіцитної анемії у хворих похилого віку в умовах поліклініки // Нове в гепатології та трансфузіології. – 2004. – Вип.1. – С.128-132.
8. Циммерманн Я.С. Helicobacter pylori-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 63-67.
9. Чопей І.В., Албок Є.Й., Колесник П.О., Турянця П.Д., Козич З.В. Сучасні погляди на можливий взаємозв'язок між гелікобактерною інфекцією та рецидивуючими залізодефіцитними анеміями // Сімейна медицина. – 2007. – №2. – С. 25-28.

SUMMARY**ANAEMIA IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION: IS THIS AN INDEPENDENT ILLNESS OR A CONCOMITANT SYNDROME?****Chopey I., Albok E., Kolesnik P., Fabry Z.**

The analysis of results of own researches which was conducted with the purpose of determination of level of infected of Helicobacter pylori for patients with anaemia is pointed in the article, and also for determination of взаємозв'язку and credible mechanism of influencing of this infection on ferrostatus of the explored patients. Research was conducted in the II stages, common amount of inspected made 123 persons. From research patients with illnesses, which directly or mediated can result in development of anaemic syndrome, were eliminated. Age-old dependence of origin of anaemias is set for the infected HP-persons, found out anaemia for thematic patients acknowledged not iron-deficiency. In working as authors possible explanations are examined in relation to the got conformities to the law of results researches the most credible from which is consider polimorbidity.

Key words: anaemia of chronic diseases, iron-deficiency anaemia, Helicobacter pylori, exchange of iron, polimorbidity

УДК 616-036.1:616.34:615.276

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УРАЖЕНЬ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ОСТЕОАРТРОЗ**Чопей І.В., Ніколайчук М.В., Гойдаш І.М., Дебрецені К.О., Мигович І.І., Булеза Б.Я., Турянця І.А., Маді Ю.І., Чопей О.І.***Ужгородський національний університет, кафедра терапії та сімейної медицини, ФПО, м.Ужгород*

РЕЗЮМЕ: виявлені зміни ендоскопічно-морфологічного стану слизової оболонки гастродуоденальної зони та протікання деяких серцево-судинних захворювань, викликаних прийомом медикаментів, можуть бути використані як діагностичні критерії важкості перебігу та ризику виникнення шлунково-кишкових кровотеч при медикаментозних гастродуоденопатіях та тромботичних ускладнень, обумовлених НПЗП. Розроблена і апробована схема комплексного лікування хворих із застосуванням омепразолу, вісмуту субцитрату та тіотриазоліну, які володіють цитопротекторними властивостями, дозволяє скоротити терміни лікування та попередити ускладнення серцево-судинної системи.

Ключові слова: НПЗП, кардіоваскулярний ризик

Вступ. У всьому світі захворюваність населення на ревматичні хвороби невинно зростає, що зумовлено, з одного боку, постарінням населення, а з іншого – несприятливим впливом техногенних факторів. В Україні лише на остеоартроз хворіє 3,5 млн. (7,4%) населення, на ревматоїдний артрит – 170 тис. (0,4%) людей [1]. НПЗП відносяться до великої фармакологічної групи, до якої входить більше, ніж 70 препаратів різної хімічної структури, що характеризуються переважно протизапальною, анальгезуючою та жаропонижуючою дією і широко застосовуються в сучасній клінічній практиці [4,6]. Більше 30 млн. чоловік у світі кожен день приймають НПЗП, причому 2/3 випадків – без призначення та контролю лікаря [5]. Відомо, що з кожним роком збільшується кількість госпіталізацій та смертей, пов'язаних з ускладненнями НПЗП-терапії, зростають економічні затрати на їх лікування.

В останні роки почалося активне обговорення проблеми кардіоваскулярної безпеки специфічних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та неселективних НПЗП. Перші, за своїм патогенезом дії, мали б призупиняти атерогенез та знижувати ризик кардіоваскулярних подій за рахунок інгібування судинного запалення, поліпшення функції ендотелію та підвищення стабільності судинної бляшки [2,3]. Однак у світі з'явилися повідомлення про збільшення розвитку тромботичних подій на фоні прийому селективних інгібіторів ЦОГ-2 і ці дані привернули увагу медичного суспільства до кардіоваскулярної безпеки не тільки коксибів, але і всього класу НПЗП [5].

Метою нашого дослідження було вивчення частоти та особливостей протікання кардіоваскулярних уражень, що виникають на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів, шляхом визначення оптимальної діагностичної тактики та