

## Анемия и заболевания желудочно-кишечного тракта

Е.В. ЛУЗИНА, Н.В. ЛАРЕВА

Читинская государственная медицинская академия

### Anemia and gastrointestinal tract diseases

E.V. LUZINA, N.V. LAREVA

Chita State Medical Academy

#### Аннотация

В статье рассматриваются причины развития железо- и цианобаламиндефицитных анемий, обусловленных заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), среди которых наряду с потерей этих нутриентов через ЖКТ большое значение имеет нарушение всасывания. Статья отражает современные взгляды на патогенез дефицитных анемий, формирующихся при чувствительной к глютену целиакии и атрофическом гастрите. Среди атрофических гастритов выделяют 2 формы, формирование которых происходит за счет аутоиммунных процессов, а также под воздействием длительного персистирования *Helicobacter pylori*, лечение которой является эффективным мероприятием при рефрактерной анемии. В статье приводятся положения Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (2012) по лечению инфекции *H. pylori*, опирающиеся на Мaaстрихтское соглашение IV (2010).

**Ключевые слова:** анемия, желудочно-кишечный тракт, чувствительная к глютену целиакия, аутоиммунный гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*.

The paper considers the causes of iron- and cyanobalamin-deficiency anemias caused by gastrointestinal tract (GT) diseases, among which malabsorption along with loss of these nutrients through the GT is of great importance. The paper reflects the current views of the pathogenesis of deficiency anemias that develop in gluten-sensitive celiac disease and atrophic gastritis. Among the atrophic gastritides, there are two forms caused by autoimmune processes and long-term *Helicobacter pylori* persistence, whose treatment is an effective measure in refractory anemia. The paper gives the provisions of the Russian Gastroenterology Association Guidelines (2012) for the management of *H. pylori* infection, which are based on Maastricht IV consensus (2010).

**Key words:** anemia, gastrointestinal tract, gluten-sensitive celiac disease, autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* infection.

ААГ — аутоиммунный атрофический гастрит  
АД — аглютенная диета  
ГЦ — чувствительная к глютену целиакия  
ЖДА — железодефицитная анемия

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИПН — ингибитор протонного насоса  
СО — слизистая оболочка

Анемия — клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением ниже нормы концентрации гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови.

Развитие анемии может быть связано с дефицитом железа в организме (железодефицитные) или витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (мегалобластные). Анемия может формироваться в связи с повышенным разрушением эритроцитов (гемолитическая) или с нарушением эритропоэза (апластическая) [1]. Наиболее часто встречается анемия, обусловленная дефицитом железа (около 90% всех анемий). Причинами дефицита железа являются следующие [2]:

- сниженное поступление с пищей;
- нарушение всасывания микроэлемента;
- повышенная потеря при кровотечениях;
- повышенный расход железа (например, при беременности).

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является органом, напрямую связанным с формированием дефицит-

ных анемий. По данным К.К. Носковой и соавт. [3], при оценке распространенности анемии среди больных, находящихся на обследовании и лечении в специализированном гастроэнтерологическом стационаре, частота выявления анемического синдрома составила 8,25—9,02%. Среди всех причин дефицита железа в организме у мужчин и женщин в постменопаузе самой частой считается потеря при кровотечениях из ЖКТ. К важнейшим источникам кровопотери из ЖКТ относятся следующие [1]:

- пептические язвы;
- поражение слизистой оболочки (СО) на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов;
- злокачественные опухоли;
- неспецифический язвенный колит;
- геморрой;
- диафрагмальная грыжа;
- дивертикулез.

Безусловно, при поиске причины анемии в первую очередь необходимо исключить заболевания, при кото-

#### Сведения об авторах:

Ларева Наталья Викторовна — д.м.н., проректор по НИР, зав. каф. терапии ФПК и ППС

#### Контактная информация:

Лузина Елена Владимировна — к.м.н., доц. каф. терапии ФПК и ППС; тел.: +7(302)231-4356, +7(914)468-3691; e-mail: el.luz@list.ru

рых создаются условия для кровопотери, однако дефицит железа, как и витамина  $B_{12}$ , может быть обусловлен нарушением их всасывания. Всасывание железа осуществляется в двенадцатиперстной и в начальной части тощей кишки и проходит следующие этапы: захват клетками СО (ворсинками) тонкой кишки двухвалентного железа и окисление его в трехвалентное в мембране микроворсинок; перенос железа к собственной оболочке, где оно захватывается трансферрином и быстро переходит в плазму.

Всасывание витамина  $B_{12}$  происходит в подвздошной кишке при помощи высокоспецифичных рецепторов, расположенных на мембране ворсинок энтероцитов, затем наступаю эритроцитоз и внутриклеточное связывание витамина  $B_{12}$  с транскобаламином II [4].

В связи с этим причиной развития железо- и витамин  $B_{12}$ -дефицитной анемии может стать патология тонкой кишки. Наиболее распространенным заболеванием этого органа является чувствительная к глютену целиакия (глютенная энтеропатия, «глютенчувствительная целиакия», ГЦ). У пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА) неясной этиологии или рефрактерной к лечению целиакия встречается достаточно часто. Исследования израильских ученых показывают, что у пациентов с необъяснимой ЖДА целиакия диагностируется в 4–6% случаев [2]. Иранские врачи подтвердили ГЦ у 10% пациентов с ЖДА [5], а S. Faayed и соавт. при обследовании 25 больных с рефрактерной к лечению ЖДА обнаружили ГЦ у 44% [6].

ГЦ — иммунозависимое воспаление, характеризующееся развитием атрофии СО тонкой кишки у лиц с генетически детерминированной повышенной чувствительностью к растительному белку глютену.

Глютен в составе глиадина и других белков злаковых культур (пшеницы, ржи, ячменя) проникает через эпителиальный кишечный барьер, достигает клеток, представляющих антиген, и активирует их. В ответ образуются антитела к глиадину, тканевой транслугутиназе, эндомиозину; происходит синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-15, который активирует интраэпителиальные лимфоциты, ведущие к разрушению кишечного эпителия. Интраэпителиальные лимфоциты представляют собой гетерогенную популяцию Т-клеток, состоящих в основном из цитотоксичных лимфоцитов CD8, чья основная роль заключается в поддержании целостности эпителия СО тонкой кишки, устраняя поврежденные клетки и содействуя образованию новых. Нарушение регуляции активации интраэпителиальных лимфоцитов играет ключевую роль в гибели кишечного эпителия и развитии атрофии ворсинок [7]. Доказана связь заболевания с генами гистосовместимости II класса HLA *DQ2* и *DQ8* [8]. В результате иммунного воспаления укорачиваются ворсинки и значительно удлиняются крипты СО, уплощается эпителий, обильно инфильтрируется интраэпителиальными лимфоцитами. В собственной пластинке отмечается лимфоплазмозитарная инфильтрация. От токсического влияния глютена в наибольшей степени страдают двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей кишки. Именно в этих отделах всасывается железо [9].

У взрослых клиническая картина ГЦ чаще всего складывается из симптомов ЖДА, недомогания, повышенной утомляемости. Тяжесть анемии зависит от выраженности повреждения кишечного эпителия. Отмечается диарея,

чаще эпизодическая или ночная. У большинства пациентов желудочно-кишечные симптомы отсутствуют [10]. Возможно формирование остеопороза за счет дефицита витамина D и кальция, коагулопатии при развитии дефицита витамина K. В клинической картине могут иметься герпетический дерматит, стеатоз печени, бесплодие и невынашивание беременности, психические и неврологические нарушения. Скрытые формы встречаются в 6–7 раз чаще, чем с клиническими проявлениями [11].

Диагностика основана на определении антител к глиадину (чувствительность метода составляет 75–90%, специфичность — 82–95%), эндомиозину (чувствительность 85–98%, специфичность 97–100%), тканевой транслугутиназе (чувствительность 93%, специфичность 99%). Генетическое тестирование позволяет только исключить ГЦ (HLA *DQ2/DQ8*). Дуоденальная биопсия и морфологическое исследование СО дистальной части двенадцатиперстной кишки остается «золотым стандартом» диагностики ГЦ [5, 12, 13].

Основой лечения заболевания является аглютенная диета (АД). Самыми опасными злаками считаются пшеница, рожь, ячмень. К безопасным продуктам относятся рис, картофель, соя, кукуруза, гречка, просо. Эффект АД оценивают через 1–6 мес. Проводят коррекцию дефицита нутриентов: ферментные средства, препараты витаминов А, В, D, Е, К, РР, фолиевой кислоты, железа. Однако анемия может постепенно исчезнуть лишь при соблюдении АД. F. Zamani и соавт. продемонстрировали увеличение среднего уровня гемоглобина с  $9,9 \pm 1,6$  до  $12,8 \pm 1,0$  г/дл ( $p < 0,01$ ) у больных с ГЦ через 6 мес соблюдения АД без получения препаратов железа [10].

Современные исследования направлены на поиск новых возможностей лечения ГЦ. Проводятся попытки уменьшить иммуногенность содержащего глютен зерна, создания ферментов, расщепляющих глютен, ингибирования связи глютена с клетками, представляющими антиген, а также ограничение миграции Т-клеток в тонкой кишке [14]. Однако это дело будущего.

В процессах всасывания железа и витамина  $B_{12}$  большая роль принадлежит и желудку. Соляная кислота необходима для перехода ионного трехвалентного железа в двухвалентную форму. Под воздействием соляной кислоты и протеаз желудочного сока происходит высвобождение витамина  $B_{12}$  из пищи, передача цианокобаламина внутреннему фактору для дальнейшего транспортирования. Внутренний фактор (гликопротеин желудочного сока) секретруется париетальными клетками фундального отдела желудка [1, 4]. В связи с этим причиной формирования железо- и витамин  $B_{12}$ -дефицитной анемии может стать атрофический гастрит. Атрофия определяется как потеря соответствующих желез. Выделяют две формы атрофического гастрита, которые формируются за счет аутоиммунных процессов, а также под воздействием длительного персистенции *Helicobacter pylori* [15]. С. Hershko и А. Ronson обнаружили аутоиммунный гастрит у 20–27% пациентов с анемией неясной этиологии, у 50% получили доказательства наличия активной инфекции *H. pylori* [2].

Аутоиммунный атрофический гастрит (ААГ) — опосредованная нарушением иммунитета форма хронического гастрита с редукцией париетальных клеток, гипо- или ахлоргидрией, снижением уровня кобаламина. Встречает-

ся гораздо реже, чем другие формы гастрита: не более 5% всех случаев хронического гастрита. В патогенезе образуются антитела к париетальным клеткам, внутреннему фактору,  $H^+/K^+$ -АТФазе, что приводит к атрофии СО, преимущественно фундального отдела желудка. Наблюдается лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки, псевдогипертрофия париетальных клеток, гипертрофия и гиперплазия энтерохромаффинных клеток. В отсутствие инфицированности *H. pylori* изменений СО антрального отдела желудка нет. ААГ — морфологический диагноз [16, 17]. В диагностике помогает обнаружение антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору, наличие ахлогидрии как базальной, так и стимулированной, гипергастринемии, снижение активности пепсиногена, низкий уровень кобаламина в сыворотке крови (<100 пг/мл) [18].

В клинической картине наблюдается идиопатическая  $V_{12}$ -дефицитная анемия (пернициозная, анемия Аддисона—Бирмера). Возможна гематологическая манифестация заболевания в виде утомляемости, исчерченности и ломкости ногтей, витилиго, «малинового языка». Гастроинтестинальная манифестация: снижение аппетита, диарея, развитие синдрома мальабсорбции. Неврологическая манифестация: фуникулярный миелоз. Возможно бессимптомное течение [19].

Четко разработанной тактики лечения больных с ААГ нет. Рекомендуются рациональное питание (овощи, фрукты), отказ от курения. Ведение пациентов с анемией на фоне ААГ сосредоточено на пожизненной заместительной терапии кобаламином [18].

Вторая, наиболее распространенная форма атрофического гастрита ассоциирована с длительным воздействием инфекции *H. pylori*. После колонизации желудка *H. pylori* формируется хроническое воспаление СО. Происходит инфильтрация плазматическими клетками, выработка провоспалительных цитокинов, образование специфических антител. Посредством антигенной мимикрии антитела *H. pylori* действуют против париетальных клеток желудка, в результате чего формируется атрофия преимущественно в его антральном отделе [20]. Успешная эрадикация *H. pylori* существенно снижает выраженность атрофии как в антральном отделе, так и в теле желудка, что доказали японские исследователи в длительном (в течение 8,6 года) наблюдении за 118 больными с атрофическим ассоциированным с *H. pylori* гастритом [21].

В последние годы инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве пускового фактора в развитии идиопатической анемии. Микроорганизмы выявляются в 48—50% случаев рефрактерной ЖДА [2, 6, 22]. W. Xia и соавт. обследовали девочек-подростков с ЖДА и у 46,9% выявили инфекцию *H. pylori*, при этом эрадикационная терапия приводила к более быстрому ответу на лечение препаратами железа [23]. Подобные результаты получили G. Vitale и соавт.:

эрадикация *H. pylori* увеличивала уровень железа и витамина  $V_{12}$  в сыворотке крови [24]. Метаанализ, включающий 16 исследований (956 пациентов), продемонстрировал, что эрадикационная терапия при инфекции *H. pylori* в сочетании с препаратами железа статистически значимо повышает уровень гемоглобина в 1,48 раза ( $p < 0,00001$ ), железа сыворотки в 1,15 раза ( $p < 0,00001$ ) и ферритина в 1,84 раза ( $p < 0,00001$ ) по сравнению с терапией только препаратами железа. Исследование показало, что эрадикация *H. pylori* может быть эффективным способом лечения анемии у пациентов, инфицированных *H. pylori* [25]. Все это позволило международным экспертам по изучению инфекции *H. pylori* в 2010 г. включить ЖДА неустановленной этиологии в качестве дополнительного показания к эрадикационной терапии. [26]. Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, опирающимся на Маастрихтское соглашение последнего (IV) пересмотра, основная трехкомпонентная схема лечения включает ингибитор протонного насоса (ИПН) в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки. Для увеличения эффективности стандартной трехкомпонентной терапии возможно увеличение в 2 раза дозы ИПН, продолжительности терапии до 10—14 дней, добавление препарата висмута. В качестве терапии второго ряда может быть назначена четырехкомпонентная схема, в которую входит ИПН в стандартной дозе 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Для преодоления резистентности *H. pylori* и улучшения эффективности лечения предлагается трехкомпонентная терапия с левофлоксацином (ИПН в стандартной дозе 2 раза в сутки + левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) и последовательная схема лечения (в течение 5 дней ИПН в стандартной дозе 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, в следующие 5 дней ИПН в той же дозе и кратности + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки) [27].

Таким образом, в формировании железо- и витамин  $V_{12}$ -дефицитной анемии может играть роль патология желудка и тонкой кишки, приводящая к атрофии СО этих органов и ведущая к нарушению всасывания нутриентов. Пациенты с анемией неуточненной этиологии или рефрактерной к лечению препаратами железа должны быть обследованы для выявления ГЦ, аутоиммунного гастрита и инфекции *H. pylori*. Признание роли *H. pylori*, аутоиммунного гастрита и ГЦ в патогенезе дефицита железа и кобаламина может иметь существенные последствия в разработке диагностического алгоритма для больных с анемией и возможностей успешного их лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Новик А.А., Богданов А.Н. Анемии (от «А» до «Я»). СПб: Нева 2004.
2. Hershko C., Ronson A. Iron deficiency, Helicobacter infection and gastritis. Acta Haematol 2009; 122 (2—3): 97—102.

3. Носкова К.К., Лищинская А.А., Мелькина Е.С., Дроздов В.Н. Частота анемии среди больных гастроэнтерологического стационара. Экспер и клин гастроэнтерол 2011; 10: 9—11.
4. Колосова Н.Г., Баяндина Г.Н., Машукова Н.Г., Генне Н.А. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений. Трудный пациент 2011; 8—9: 54—58.
5. Etami M.H., Karimi S., Kouhestani S. Is routine duodenal biopsy necessary for the detection of celiac disease in patients presenting with iron deficiency anemia? Int J Prev Med 2012; 3 (4): 273—277.
6. Fayed S.B., Aref M.I., Fathy H.M. et al. Prevalence of celiac disease, *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux in patients with refractory iron deficiency anemia. J Trop Pediatr 2008; 54 (1): 43—53.
7. Abadie V., Discepolo V., Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. Semin Immunopathol 2012; 34 (4): 551—566.
8. Piccini B., Vascotto M., Serracca L. et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. Rev Esp Enferm Dig 2012; 104 (5): 248—254.
9. Парфенов А.И. Глютенчувствительная целиакия и железodefицитная анемия. Справочник поликлинического врача 2009; 8: 11—15.
10. Zamani F., Mohamadnejad M., Shakeri R. et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. World J Gastroenterol 2008; 14 (48): 7381—7385.
11. Парфенов А.И. Современная концепция целиакии. Рус мед журн. Приложение. Болезни органов пищеварения 2003; 2: 81—85.
12. Kurppa K., Räsänen T., Collin P. et al. Endomysial antibodies predict celiac disease irrespective of the titers or clinical presentation. World J Gastroenterol 2012; 18 (20): 2511—2516.
13. Uçardağ D., Güliter S., Ceneli O. et al. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia of obscure origin. Turk J Gastroenterol 2009; 20 (4): 266—270.
14. McAllister C.S., Kagnoff M.F. The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. Semin Immunopathol 2012; 34 (4): 581—600.
15. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Intrinsic factor antibody negative atrophic gastritis; is it different from pernicious anaemia? Trop Gastroenterol 2010; 31 (4): 266—270.
16. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2002; 3: 81—84.
17. Jevremovic D., Torbenson M., Murray J.A. et al. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. Am J Surg Pathol 2006; 30 (11): 1412—1419.
18. Annibale B., Lahner E., Fave G.D. Diagnosis and management of pernicious anemia. Curr Gastroenterol Rep 2011; 13 (6): 518—524.
19. Калинин А.В., Логинов А.Ф., Хазанов А.И. (ред.) Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2011.
20. Hershko C., Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, *Helicobacter pylori*, and autoimmune gastritis. Semin Hematol 2009; 46 (4): 339—350.
21. Kodama M., Murakami K., Okimoto T. et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. Digestion 2012; 85 (2): 126—130.
22. Figura N., Franceschi F., Santucci A. et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2010; 15 Suppl 1: 60—68.
23. Xia W., Zhang X., Wang J. et al. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by *H. pylori* eradication. Br J Nutr 2011; 18: 1—6.
24. Vitale G., Barbaro F., Ianiro G. et al. Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection. Minerva Gastroenterol Dietol 2011; 57 (4): 369—377.
25. Yuan W., Li Y., Yang K. et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. [Journal Article, Meta-Analysis, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review]. Scand J Gastroenterol 2010; 45 (6): 665—676.
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61 (5): 646—664.
27. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос. журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2012; 1: 87—89.

Поступила 09.10.2012