

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ HELICOBACTER PYLORI АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10252282>

Худайбергана Н.Х., Галипов Р.М., Хайдаралиев С.У.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

### Аннотация

Хронические гастродуодениты (ХГД) в структуре заболеваний органов пищеварения относятся к наиболее распространённой патологии детского возраста с прогрессирующим ростом, превышающим 100 случаев на 1000 детского населения. Для сравнения по данным А.В. Мазурина в 1989г. распространённость данной патологии регистрировалась на уровне 79 случаев на 1000 детей в возрасте до 14 лет. Помимо отчётливой тенденции к росту выявляемое ХГД, составляющей в среднем 10% в год, отмечается тенденция к утяжелению течения не только за счёт увеличением удельного веса эрозивных, субатрофических и атрофических форм, но и за счёт полиморбидного течения с наличием до 2 и более сопутствующих заболеваний. В качестве наиболее частых коморбидных состояний ХГД ряд авторов указывает на нарушения трофологического статуса (дислипидемии, изменения со стороны костно-мышечной и сердечно сосудистой систем, высокую частоту вегетативных дисфункций, дисбиотических нарушений). Наличие частых сопутствующих изменений со стороны других органов и систем у детей с ХГД поднимает вопрос о существовании единых патогенетических механизмов, при которых ХГД рассматривается как патологический процесс с вовлечением целостного организма с нарушением метаболических процессов, гомеостатических параметров, регуляторного контура, эндозкологии кишечника, и, соответственно, оптимальности развития растущего организма. Подобный комплекс изменений приводит к снижению адаптивных возможностей детского организма с последующими изменениями поведенческих реакций и социальных отношений, что выходит за рамки собственно гастроэнтерологической патологии.

### Ключевые слова

гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, дети, клиника.

Открытие микроорганизма *Helicobacter pylori* коренным образом изменило взгляды учёных и практических врачей на проблему этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний ВОПТ. В настоящее время не

вызывает сомнения, что *Helicobacter pylori* у половины больных является возбудителем хронического гастрита и принимает важнейшее участие в патогенезе язвенной болезни, опухолей желудка (4, 12). Микроорганизм *Нр* обнаруживают более чем у 90 - 95% больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), у 70 - 85 % больных язвенной болезнью желудка. У детей ассоциация гастродуоденальной патологии с инфекцией *Helicobacter pylori* по данным различных авторов колеблется при ЯБДК от 96 до 100%, при эрозивных поражениях слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (СОДК) от 58 до 85% и при гастритах /гастродуоденитах без деструктивных изменений. Вот почему проблема совершенствования ранней диагностики и адекватного лечения хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей приобретает не только медицинское, но и социальное значение. В современной гастроэнтерологии первостепенное значение приобретает высокоинформативная диагностика инфицирования *Нр* детей и родителей с симптомами диспепсии и разработка приемлемых, с социально - экономической точки зрения, схем лечения в амбулаторных условиях. Инфицирование *Helicobacter pylori*- инфекцией в большинстве случаев происходит в детском возрасте. Чаще всего инфицирование хеликобактериоза происходит между членами семьи орально -оральным путём или через предметы личной гигиены. Как правило, все члены семьи бывают поражены одним и тем же штаммом микроба, хотя есть исследования, доказывающие, что в одной семье одновременно могут персистировать два и более штаммов *Helicobacter pylori*- микроба [3]. Инфекция *Helicobacter pylori* распространена среди всех слоев населения. Более 50% людей во всем мире инфицированы *Helicobacter pylori*. В Африке, Мексике, Южной Америке и Центральной Америке распространенность инфекции достигает 70% - 90% среди всего населения [2]. В России распространенность инфекции у детей достигает 60-70%. Уровень инфицированности среди детей 7-11 лет с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (2007) превышает 50% и составляет почти 80% у детей старшего школьного возраста [10]. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах и представленные в литературе, свидетельствуют, что 75-100% случаев возникновения хронических гастритов обусловлены инфекцией *Helicobacter pylori*, а так же 70-80% случаев язвенной болезни желудка, 80-100% язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 30-90% неязвенной диспепсии [1]. И все чаще мы получаем доказательства участия инфекции в развитии некоторых

других, внегастральных заболеваний [7, 8]. Н.И. Урсова (2009) отмечает, что заражение *Helicobacter pylori* начинается в раннем детском возрасте, достигает 33,3% к 10 годам и 56,3% к 17-летнему возрасту.

Многочисленные сообщения в литературе свидетельствуют о том, что хеликобактерная инфекция, как и любая другая, не ограничивается только местным воздействием на слизистую оболочку желудка, но и способна проявить и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.)

*Helicobacter pylori*, вызывая хронический воспалительный процесс в желудке, сопровождающийся выработкой цитокинов, сигнальных молекул, активацией провоспалительных белков и способствующий внутриклеточным мутациям, обладает не только местными, но и некоторыми системными эффектами и может оказывать влияние на другие органы и системы [1, 2]. Результаты многочисленных исследований дают основание предполагать возможное значение инфекции *Helicobacter pylori* в развитии ряда внепищеварительных заболеваний [3, 4]. Перечень этих заболеваний довольно обширен, в генезе некоторых из них роль *Helicobacter pylori*-инфекции можно считать доказанной, в других она связана лишь с частью случаев, иногда ее роль предполагается, но имеющиеся научные данные противоречивы, поэтому требуют дальнейшего уточнения. Важно подчеркнуть при этом, что внежелудочные проявления, как правило, развиваются спустя годы от момента развития *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита, они могут сосуществовать с ним, но иногда являются весьма отдаленным последствием инфекции. Тяжесть внежелудочных проявлений, инициированных *Helicobacter pylori*, не соответствует степени выраженности гастродуоденальной патологии. В большинстве случаев при внежелудочных проявлениях активность хронического гастрита довольно низка, но по локализации он обычно имеет распространенный характер с вовлечением тела желудка. В рамках данного обзора мы остановимся лишь на тех заболеваниях, связь которых с инфекцией *Helicobacter pylori* наиболее изучена. Инфекция *Helicobacter pylori* и желездефицитная анемия. С момента первой публикации о *Helicobacter pylori* в 1983 году накоплено достаточно большое количество научно обоснованных фактов, свидетельствующих о том, что данная инфекция вызывает не только заболевания желудка, но и имеет, так называемые, внегастральные проявления. В англоязычной литературе употребляется несколько

собирательных понятий такой связи - «extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori*», «extra-intestinal clinical manifestations of *Helicobacter pylori*», «*Helicobacter pylori* and organ systems outside of the gastrointestinal tract», «extragastric disorders of *Helicobacter pylori*». [3, 5, 9].

Этот факт, как утверждают многие учёные **Ошибка! Источник ссылки не найден.** обусловлен тем, что *H. pylori* относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа и может конкурировать с хозяином за содержание запасов железа [11].

*Helicobacter pylori* так же, как и другие грамотрицательные бактерии, вступают в сложные конкурентные взаимодействия за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидросоматного типа, в дальнейшем он соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых *Helicobacter pylori* уреазой и леуциназой с извлечением железа макроорганизма (человека), переваривание гемоглобина в условиях ассимилирования гема с образованием сидероформ, позволяющих извлекать железо макроорганизма (пациента). Более того, процесс всасывания и усвоения железа может нарушаться вследствие повышения интрагастрального pH при распространённых вариантах *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. При гипохлоргидрии нарушается процесс окисления железа, что необходимо для дальнейшего всасывания. Об этом нарушении всасывания железа у НР-инфицированных больных также свидетельствуют данные экспериментальных исследований [Ошибка! Источник ссылки не найден.6]. Наличие на слизистой оболочке *Helicobacter pylori* способствует развитию железодефицитной анемии как у взрослых, так и у детей. Причём, выраженность анемии зависит не только от объёма поражённой слизистой оболочки, но и от разновидности персистирующего *Helicobacter pylori*. В частности, как утверждают Dhaeneus L., Szczebara F., Van Nieuwenhuysen S. et al (1999) все четыре типа разновидностей штаммов хеликобактерных микроорганизмов (*H. felis*, *H. acinonyx*, *H. mustelae*) за исключением *Helicobacter pylori*, использующего железо из человеческого лактоферрина, получают железо для своей жизнедеятельности из гема и гемоглобина. Другие разновидности *Helicobacter* способны использовать для своего роста достаточно широкий диапазон источников железа

(лактоферрин, трансферрин, гем и гемоглобин). Обнаруженная у *Helicobacter pylori* способность использовать человеческий лактоферрин как источник железа определяет особую вирулентность хеликобактерной инфекции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Дефицит железа (ДЖ) – ведущая причина анемии в мире, им страдают около 2 млрд людей, среди которых дети и женщины детородного возраста составляют наиболее многочисленную группу. ДЖ сопровождается снижением физических сил и работоспособности у взрослых и подростков, оказывает негативное воздействие на когнитивное развитие детей и увеличивает риск инфекционных заболеваний [6]. С начала 90-х годов прошлого века в мире опубликовано множество работ, посвященных изучению связи между *Helicobacter pylori*-инфекцией и железодефицитной анемией (ЖДА).

Многочисленные сообщения в литературе свидетельствуют о том, что хеликобактерная инфекция, как и любая другая, не ограничивается только местным воздействием на слизистую оболочку желудка, но и способна проявить и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.) [12].

Это приводит к развитию реакции со стороны других органов и систем, может способствовать возникновению внегастральных патологических состояний, в том числе формированию сосудистых и аутоиммунных заболеваний, а также заболеваний крови, среди которых чаще всего возникает железодефицитная анемия [7, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Этот факт, как утверждают многие учёные **Ошибка! Источник ссылки не найден.** обусловлен тем, что *Helicobacter pylori* относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа и может конкурировать с хозяином за содержание запасов железа [10].

*Helicobacter pylori* так же, как и другие грамотрицательные бактерии, вступают в сложные конкурентные взаимодействия за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидросоматного типа, в дальнейшем он соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых *Helicobacter pylori* уреазой и леуциназой с извлечением железа макроорганизма (человека), переваривание гемоглобина в



условиях ассимилирования гема с образованием сидероформ, позволяющих извлекать железо макроорганизма (пациента). Более того, процесс всасывания и усвоения железа может нарушаться вследствие повышения интрагастрального рН при распространённых вариантах *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. При гипохлоргидрии нарушается процесс окисления железа, что необходимо для дальнейшего всасывания. Об этом нарушении всасывания железа у *Helicobacter pylori*-инфицированных больных также свидетельствуют данные экспериментальных исследований [11].

Первым примером ассоциации между *Helicobacter pylori*-инфекцией и ДЖ было описание 15-летней девочки, поступившей в больницу для лечения анемии, при обследовании у которой был обнаружен *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический активный гастрит, после лечения которого, без дополнительного применения препаратов железа, была достигнута нормализация гематологических показателей [6, 7]. Позднее появился ряд описаний случаев анемии, плохо поддающейся лечению препаратами железа, у больных, не имеющих признаков гастроинтестинальной кровопотери и не предъявляющих жалоб, свойственных патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Тем не менее у всех описанных пациентов при обследовании был обнаружен *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит, а после эрадикации *Helicobacter pylori* достигнуто излечение от ЖДА. Первые данные были получены у детей и подростков, позднее аналогичные результаты описаны у взрослых [2, 8]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что *H. pylori*-инфекция, как и любая другая, не ограничивается только местным воздействием на слизистую оболочку желудка, а способна проявить и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.), вызывая соответствующие реакции со стороны некоторых органов и систем. *Helicobacter pylori* может иметь отношение к развитию таких внегастральных патологических состояний, как сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, синдром Рейно), аутоиммунные заболевания и синдромы (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), заболевания крови (анемия, тромбоцитопеническая пурпура), различные кожные заболевания (атопический дерматит, красный плоский лишай, розовые угри, псориаз, эритродермия). Также имеются доказательства роли *Helicobacter pylori* в бесплодии, болезни Паркинсона, бронхиальной астме, бронхите, глаукоме,

головной боли, задержке физического развития у детей, пищевой аллергии и др. [7, 8, 9].

Особый интерес представляет участие инфекции *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитных состояний и железодефицитных анемий (ЖДА), которые в большей степени характерны для детской популяции. Анемией, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), страдают около 2 миллиардов человек в мире. Примерно 50% всех случаев анемии составляет железодефицитная анемия. Это самый распространенный нутритивный дефицит как в развивающихся, так и в развитых странах мира.

Доказано, что ЖДА оказывает негативное влияние на работоспособность и здоровье пациентов, приводит к нарушениям в иммунной системе, когнитивной и репродуктивной функциям, а также оказывает влияние на общий уровень смертности от ЖДА в большинстве развивающихся и развитых стран.

В детском возрасте ЖДА составляет 90% из числа всех анемий, а у взрослых до 80%. ЖДА можно назвать социально значимым заболеванием. Распространенность ЖДА у детей в возрасте 2,5 года в Нигерии составляет 56%, в России - 24,7%, в Швеции - 7%. По мнению экспертов ВОЗ, если распространенность ЖДА превышает 40%, то данная проблема перестает быть медицинской и требует принятия решений на государственном уровне [3]. По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость анемией среди детского населения нашей страны, остается высокой, без какой-либо тенденции к снижению, несмотря на все проводимые мероприятия. В 2005 году уровень больных анемией на 100 000 детского населения составлял 2971,5, а в 2009 году - 3148,5 человек [4].

Как известно, причиной ЖДА служит недостаточное потребление железа, хронические кровопотери, мальабсорбция, гемолиз или сочетание этих состояний. В последнее время среди возможных причин ЖДА обсуждается участие инфекции *Helicobacter pylori*. Наличие ассоциации между инфекцией *Helicobacter pylori* и снижением содержания железа в крови подтверждают множество исследований. В Германии установлено, что инфекция *Helicobacter pylori* связана со снижением концентрации ферритина сыворотки на 17% (согласно возрасту и полу). В Дании низкий ферритин у серопозитивных к *Helicobacter pylori* лиц был меньше в 40% случаях. Ассоциация между низким уровнем ферритина и инфекцией *Helicobacter pylori* у детей установлена независимо от типа штамма, возраста, пола, или потребления ими железа [8]. Зависимость инфицированности *Helicobacter*

pylori с дефицитом железа имеет отличия в различных возрастных группах. Так, низкий уровень ферритина у инфицированных, наиболее распространен среди людей до 20 лет и среди женщин детородного возраста. Низкие показатели содержания железа более выражены у девочек по сравнению с мальчиками. Подтверждением имеющейся взаимосвязи служит нормализация показателей обмена железа после проведения эрадикации без дополнительного назначения железосодержащих препаратов [1].

Негативное влияние инфекции *Helicobacter pylori* на развитие дефицита железа особую актуальность представляет в детском и подростковом возрасте. И если в раннем возрасте основной причиной ЖДА является нутритивный дефицит железа, то у школьников и подростков, спектр факторов риска становится значительно шире [11]. Такие причины, способствующие развитию ЖД у взрослых как колоректальный рак, гастроэктомиа или обильные менструации нехарактерны для детей, поэтому инфекция *Helicobacter pylori* рассматривается как основная причина железодефицита, особенно в случаях анемий, рефрактерных к терапии. Инфицированность *Helicobacter pylori* среди детей увеличивается с возрастом, критическим является подростковый возраст и особенно, девочки подростки [6, 7]. Имеются данные о тесной ассоциации *Helicobacter pylori* с низкими уровнями сывороточного ферритина и дефицитным эритропоезом у девочек-подростков [5]. Показано, что уже к 9-летнему возрасту у детей с анемией инфицированность выше в 4 раза. Среди взрослого населения такой тесной взаимосвязи не наблюдается, предполагая наличие других причин в развитии имеющегося у них дефицита железа. При этом, в литературе имеются единичные публикации, где ассоциация инфекции *Helicobacter pylori* и дефицит железа не находит своего подтверждения [11]. В исследовании, проведенном у школьников в возрасте от 10 до 15 лет, отмечено в 2 раза более высокая инфицированность *Helicobacter pylori* (31,1%) среди детей с ЖДА по сравнению с детьми с нормальными гематологическими показателями (15,5%). Сходные результаты получены у подростков, причем распространенность *Helicobacter pylori*-ассоциированной ЖДА была в 2 раза выше у спортсменов (5,5%), чем у остальных подростков (2,3%) [6], что связано с более высокой потребностью в железе у спортсменов. J.K. Seo и соавт. [7] показали, что у детей в возрасте 6–12 лет ДЖ (ферритин ниже 15 мкг/л) в 5,6 раз чаще наблюдается у *Helicobacter pylori*-инфицированных (13,9%), чем неинфицированных (2,8%). У детей до 10 лет средний уровень гемоглобина при наличии *Helicobacter pylori* был достоверно ниже (124 г/л), чем при его



отсутствии (131 г/л) [8], но связь ДЖ с *Helicobacter pylori*-инфекцией более отчетливо прослеживается в возрасте старше 9 лет. Это можно объяснить, с одной стороны, тем, что в раннем возрасте возможны негативные факторы, способствующие развитию ЖДА. С другой стороны, для формирования ДЖ, вероятно, имеет значение длительность *Helicobacter pylori*-инфекции, поэтому чем дольше инфицирован ребенок, а значит, чем он старше, тем более вероятно истощение - запасов железа и развитие ЖДА.

Исследования, посвященные оценке результатов лечения ЖДА у *Helicobacter pylori*-инфицированных детей [8, 9], показали, что эрадикация *Helicobacter pylori* приводит как к повышению уровня ферритина, восстановлению запасов железа, так и к нормализации уровня гемоглобина. Причем эрадикация *Helicobacter pylori* эффективна как в сочетании с приемом препаратов железа, так и без таковых [2], в отличие от нее назначение только препаратом железа оказалось малоэффективным.

Каким образом *Helicobacter pylori*-инфекция влияет на обмен железа и его запасы в организме? Процесс всасывания и усвоения железа может нарушаться вследствие снижения содержания аскорбиновой кислоты в желудке, а также повышения интрагастрального рН при распространенных вариантах *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. При гипохлоргидрии нарушается процесс окисления железа, необходимый для его дальнейшего всасывания. Окисление облегчается в присутствии аскорбиновой кислоты, содержание которой существенно снижается на фоне хронического воспаления в СОЖ, оно зависит от активности воспаления.

Возможно несколько механизмов, объясняющих патогенную связь инфекции и снижение показателей обмена железа. Один из таких потенциальных механизмов, объясняющий потерю железа при *Helicobacter pylori*-инфекции, это вторичная по отношению к эрозивному гастриту кровопотеря, в том числе эрозивный гастрит. Но в подавляющем числе публикаций эта гипотеза не находит своего подтверждения на основании данных эндоскопического исследования и исследования кала на скрытую кровь [9]. Другое объяснение - уменьшение всасывания железа вследствие сниженной кислотности желудочного сока. Всасывание железа в ЖКТ происходит на уровне от двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Железо должно находиться в определенной форме (гемовой), чтобы быть доступным для абсорбции эпителиальными клетками. 80% железа в пищевом рационе составляют (Nonheme) негемовые формы (овощи, хлебные злаки, рис.), требующие определенных условия для всасывания. Это наличие как соляной,

так и немаловажной аскорбиновой кислоты. Установлено, что концентрации аскорбиновой кислоты снижается на фоне хронического воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ), зависит от активности воспаления, и от наличия CagA (+) *Helicobacter pylori*. Ее уровень восстанавливается после успешной эрадикации *Helicobacter pylori* [7, 8, 11]. Заслуживает внимания механизм конкурентного поглощения железа, которое является необходимым для жизнедеятельности самой бактерии. Потребность микроорганизма в железе объясняется его использованием для роста и жизнедеятельности, и, поэтому *Helicobacter pylori* способен конкурировать с хозяином. Исследование с меченым железом, показало, что при наличии *Helicobacter pylori* происходит девиация железа из костного мозга для нужд микроорганизма [12]. Регуляция потребления железа *Helicobacter pylori* частично отличается от других бактерий. У *Helicobacter pylori* некоторые потребляющие железо системы генетически более активны, что улучшает адаптацию в желудке человека, где часто бывает как избыток, так и недостаток железа. Потребление железа в норме регулируется специальным белком (ferric uptake regulator - Fur), но у *Helicobacter pylori* этот белок мутантный, поэтому потребление микроорганизмом железа не снижается даже при его избытке. Протеом штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных с ЖДА и без нее, отличается. Это свидетельствует о том, что полиморфизм штаммов *Helicobacter pylori* может быть одной из детерминант, влияющих на потребление запасов железа в организме-хозяина. Основным способом потребления железа *Helicobacter pylori* является лактоферрин СОЖ, уровень которого в СОЖ повышен у больных *Helicobacter pylori*-инфекцией с ЖДА, но не повышен при отсутствии бактерии. Даже при недостатке железа в желудке рост *Helicobacter pylori* поддерживается за счет потребления лактоферрина. После эрадикации *Helicobacter pylori* уровень лактоферрина в СОЖ нормализуется. Предполагается, что наличие у бактерии parA-гена позволяет ей секвестровать лактоферрин СОЖ. Предполагается также участие rfr-гена *Helicobacter pylori*, определяющего потребление ферритина, и feoB-гена, играющего роль транспортера железа [1]. В 2008 г. K.Muhsen и D.Cohen [4] опубликовали результаты метаанализа 19 эпидемиологических исследований, 6 экспериментальных работ и 12 серий клинических наблюдений, проведенных в разных регионах мира, посвященных изучению взаимосвязи *Helicobacter pylori*-инфекции, ДЖ и ЖДА. В метаанализ ассоциации *Helicobacter pylori* и ЖДА включено 7 исследований; расчет суммарных показателей показал двукратное повышение риска ЖДА у

*Helicobacter pylori*-позитивных пациентов по сравнению с *Helicobacter pylori*-негативными (относительный риск -  $OR=2,0$ ;  $p<0,001$ ), статистических различий между результатами исследований не выявлено. Связь *Helicobacter pylori* и ДЖ проанализирована по совокупности 9 исследований, снижение уровня ферритина ( $<15$  мкг/л) достоверно чаще ( $OR=1,6$ ;  $p<0,01$ ) наблюдали у Нр-инфицированных. В исследовании, проведенном у школьников в возрасте от 10 до 15 лет [5], отмечена двукратно большая инфицированность НР (31,1%) среди детей с ЖДА по сравнению с детьми, имеющими нормальные гематологические показатели (15,5%). Сходные результаты получены у подростков, причем распространенность *Helicobacter pylori*-ассоциированной ЖДА была в 2 раза больше у спортсменов (5,5%), чем у остальных подростков (2,3%) [6], что связано с более высокой потребностью в железе у спортсменов. J.Seo и соавт. [7] показали, что у детей в возрасте 6–12 лет ДЖ (ферритин  $<15$  мкг/л) в 5,6 раза чаще встречается у *Helicobacter pylori*-инфицированных (13,9%), чем у неинфицированных (2,8%). У детей до 10 лет средний уровень гемоглобина при наличии *Helicobacter pylori* был достоверно ниже (124 г/л), чем при его отсутствии (131 г/л) [8], но связь ДЖ с *Helicobacter pylori*-инфекцией более отчетливо прослеживается в возрасте старше 9 лет. С одной стороны, это можно объяснить тем, что в раннем возрасте возможен целый ряд других негативных факторов, способствующих развитию ЖДА. С другой – для формирования ДЖ, вероятно, имеет значение длительность *Helicobacter pylori*-инфекции. Чем дольше инфицирован ребенок, а значит, чем он старше, тем более вероятно истощение запасов железа и развитие ЖДА. Исследования, посвященные оценке результатов лечения ЖДА у *Helicobacter pylori*-инфицированных детей [8, 9], показали, что эрадикация *Helicobacter pylori* приводит как к повышению уровня ферритина, т.е. восстановлению запасов железа, так и к нормализации уровня гемоглобина. Причем эрадикация *Helicobacter pylori* была эффективна как в сочетании с приемом препаратов железа, так и без таковых [2], однако назначение только препаратов железа оказалось малоэффективным. Каким образом *Helicobacter pylori*-инфекция влияет на обмен железа и его запасы в организме? Процесс всасывания и усвоения железа может нарушаться вследствие снижения содержания аскорбиновой кислоты в желудке, а также повышения интрагастрального рН при распространенных вариантах *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. При гипохлоргидрии нарушается процесс окисления железа, что необходимо для его дальнейшего всасывания [1]. Окисление облегчается в присутствии аскорбиновой кислоты, содержание

которой существенно снижается на фоне хронического воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ), зависит от активности воспаления и более выражено при CagA (+) *Helicobacter pylori*. Уровень аскорбиновой кислоты восстанавливается после успешной эрадикации *Helicobacter pylori* [3]. С. Ciacci и соавт. [4] выявили нарушение всасывания железа в эксперименте у *Helicobacter pylori*-инфицированных больных.

Снижение запасов железа в организме при *Helicobacter pylori*-инфекции может быть следствием повышенного потребления его самим *Helicobacter pylori*, поскольку железо необходимо микроорганизму для его роста, и он способен конкурировать с хозяином за создание запасов железа [5]. Исследование с меченым железом, проведенное А. Varabino и соавт. [10], показало, что при наличии *Helicobacter pylori* происходит девиация железа из костного мозга для нужд микроорганизма. Регуляция потребления железа *Helicobacter pylori* частично отличается от других бактерий. У *Helicobacter pylori* некоторые потребляющие железо системы генетически более активны, что улучшает адаптацию в желудке человека, где часто бывает как избыток, так и недостаток железа. Потребление железа в норме регулируется специальным белком (ferric uptake regulator – Fur), но у *Helicobacter pylori* этот белок мутантный, поэтому потребление микроорганизмом железа не снижается даже при его избытке [6]. Протеом штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных с ЖДА и без нее, отличается [7]. Это свидетельствует о том, что полиморфизм штаммов *Helicobacter pylori* может быть одной из детерминант, влияющих на потребление запасов железа в организме хозяина. Основным способом потребления железа *Helicobacter pylori* является лактоферрин СОЖ, уровень которого в СОЖ повышен у больных *Helicobacter pylori*-инфекцией с ЖДА, но не повышен при отсутствии *Helicobacter pylori*. Даже при недостатке железа в желудке рост *Helicobacter pylori* поддерживается за счет потребления лактоферрина [8]. После эрадикации *Helicobacter pylori* уровень лактоферрина в СОЖ нормализуется. Одним из возможных объяснений развития ДЖ у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями является скрытая кровопотеря. Причиной ее могут быть эрозивно-язвенные поражения. Так, скрытые кровопотери при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите были описаны у эскимосов Аляски [4]. Однако в большинстве приведенных выше исследований источники кровотечения были исключены на основании данных эндоскопического исследования и исследования кала на скрытую кровь.



Подводя итог анализу результатов исследований, посвященных взаимосвязи *Helicobacter pylori*-инфекции и ЖДА, есть все основания заключить, что благодаря особенностям метаболизма *Helicobacter pylori*, даже в отсутствие причин кровопотери, приводит к нарушению всасывания и снижению запасов железа в организме. При этом *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит далеко не всегда клинически манифестен, пациент может не предъявлять никаких гастроэнтерологических жалоб. Поэтому в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-3 при наличии ЖДА неясной этиологии пациента следует обследовать для исключения *Helicobacter pylori*-инфекции. Убедительные данные, подтверждающие эффективность эрадикационной терапии в лечении ЖДА, позволяют рекомендовать проведение эрадикации *Helicobacter pylori* даже при отсутствии гастроэнтерологических жалоб и низкой активности хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у больного с ЖДА.

Благодаря выработке ряда ферментов, *Helicobacter pylori* способен оказывать иммуносупрессивное воздействие, влиять на дифференцировку Т-лимфоцитов и ингибировать фагоцитарную активность [7, 8, 9]. Так, наличие общих свойств *Helicobacter pylori* с компонентами слизистой оболочки желудка позволяет идентифицировать данный микроб еще и как индуктор аутоиммунных реакций. Предполагается три возможных механизма, приводящих к заболеваниям, связанных с иммунными нарушениями: *Helicobacter pylori* взаимодействуют с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов;

– *Helicobacter pylori*, вступая в качестве полноценных антигенов, вызывают аллергические реакции в организме хозяина;

– *Helicobacter pylori* снижают барьерную функцию кишечника, обуславливая поступление аллергенов в кровь (неполный гидролиз нутриентов).

При аллергических заболеваниях (в частности, атопическом дерматите) в результате сенсибилизации организма *Helicobacter pylori* происходит образование аномально высокого уровня Ig E. При взаимодействии аллергена с Ig E происходит активация тучных клеток с высвобождением медиаторов аллергии (триптазы, гистамина, фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты), что приводит к повышению сосудистой проницаемости, отеку, гиперсекреции слизистых желез, стимуляции миграции эозинофилов и Th-2 клеток в кожу и слизистые оболочки. Доказана прямая корреляция между степенью инфицированности *Helicobacter pylori* и

тяжестью дерматита. При высокой степени обсемененности *Helicobacter pylori* рецидивирующее течение атопического дерматита становится непрерывным, при отсутствии бактерий после проведенной эрадикации *Helicobacter pylori* тяжесть дерматита минимальна, и больные с непрерывным течением заболевания не обнаруживаются.

Для поддержания своего существования *Helicobacter pylori* необходимо железо. *Helicobacter pylori* относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа [7, 9, 12]. *Helicobacter pylori* так же, как и другие грамотрицательные бактерии, вступают в сложные конкурентные взаимоотношения за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидроксоматного типа, в дальнейшем соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых НР уреазой и муциназой с извлечением железа макроорганизма (человека), переваривания гемоглобина и усвоения (ассимилирования) гема с образованием сидерофор, позволяющих извлекать железа макроорганизма.

L. Dhaenensetal. [12] сравнивали потребность в железе среди 4 разновидностей *Helicobacter*, персистирующих в слизистой оболочке желудка (*H. pylori*, *H. felis*, *H. acinonyx*, *H. mustelae*) и 5 разновидностями *Helicobacter*, колонизирующих кишечный тракт (*H. fennelliae*, *H. cinaedi*, *H. muridarum*, *H. bilis*, *H. hepaticus*). Выявлено, что желудочные виды *Helicobacter*, за исключением *Helicobacter pylori*, использующего железо из человеческого лактоферрина, получают железо для своей жизнедеятельности из гема и гемоглобина. Другие разновидности *Helicobacter pylori*, выявляемые в кишечнике, способны использовать для своего роста достаточно широкий диапазон железных источников (бычий и человеческий лактоферрин, трансферрин, гем и гемоглобин). Обнаруженная у *Helicobacter pylori* способность использовать человеческий лактоферрин как источник железа определяет особую вирулентность геликобактерной инфекции [11]. У *Helicobacter pylori*-позитивных больных имеется более низкий уровень сывороточного ферритина и железа по сравнению с *Helicobacter pylori*-негативными больными [9, 10], причем у больных с атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*-инфекцией, данные показатели «железного» статуса были наиболее низкими [2].

Наличие на слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori* способствует

развитию железодефицитной анемии у взрослых и детей [4-6]. Наличие *Helicobacter pylori*-инфекции в сочетании с железодефицитной анемией чаще сопровождается поражением всей слизистой оболочки желудка и развитием пангастрита [7]. Проводимая пероральная ферротерапия восстанавливает и поддерживает нормальный уровень железа, однако после ее прекращения анемия вновь возвращается. М. Konnoetal. [9] доказал, что традиционно используемая коррекция дефицита железа и возникшей железодефицитной анемии при хеликобактерной инфекции оказывается неоправданной. С. Hershko, A. Lahad, D. Kereth [6] считают, что железодефицитная анемия благоприятно влияет на уничтожение *Helicobacter pylori*.

Введение избыточного количества железа (как с пищей, так и с лекарственными препаратами) влияет на тяжесть инфекционного процесса, снижает общую резистентность макроорганизма. Присутствие экзогенного железа приводит к усилению размножения *Helicobacter pylori*. Поэтому в лечении больных с железодефицитной анемией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, рекомендовано использовать эрадикационную терапию с включением ингибитора протонной помпы и 2-х антибактериальных препаратов в течение 2-х недель [5, 6] без дополнительного приема препаратов железа.

#### **Выводы:**

1. Проблема этиопатогенеза, диагностики, клиники, лечения детей с хроническими гастритами, гастродуоденитами, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки является актуальной, так как неуклонно растет число детей больных хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны.
2. Течение хронического заболевания гастродуоденальной зоны имеет свои особенности. Это важно при выборе дальнейшей тактики лечения.
3. Хронический гастродуоденит редко является монозаболеванием.
4. У детей с патологией гастродуоденальной зоны выявлены особенности клиники, вегетативного статуса и частоты семейной отягощенности.

#### **ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

1. Худайберганаева Н. Х., Йулдошева Д. Ш., Абзалова Д. А., Рашидова М. А. (2019). Изучение пищевого статуса детей школьного возраста с избыточной массой тела. Том-II, 361

2. Xudayberganova N.X. Rahmatullayeva G. K. (2023). Оценить частоту железодефицитной анемии и инфекции Helicobacter Pylori среди детей школьного возраста с хронической гастродуоденальной патологией. Европейский научно-методический журнал 1(8), 10-18.
3. Худайберганова Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Клинико-биохимические особенности внежелудочных проявлений helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
4. Худайберганова Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция helicobacter pylor. Academic research in educational sciences, (1), 196-205.
5. Ахмедова И. М., Худайберганова Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.
6. Салаева М. С., Худайберганова Н. Х. (2015). Взаимосвязь социальных факторов с параметрами качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева, (3), 74-79.
7. Талипов Р. М., Тулабаева Г. М., Сагатова Х. М., Нурметов Х. Т., Худайберганова Н. Х. (2021). Особенности коморбидности у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда. Узбекский медицинский журнал, 2(3).
8. Худайберганова Н. Х., (май 2022). Клиническая характеристика Helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей. Journal of new centure innovations. Volume -4.
9. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Kurbanov A.K. (2021). Assessment of the gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2(5), 34-37.
10. Мавлянов, И. Р., Мустафин, Р. И., Тухтаева, Н. Х. (2012). Характеристика просветной и пристеночной микрофлоры желудка больных с ревматоидными и реактивными артритами. Вестник новых медицинских технологий, 19(2), 319-322.
11. Тухтаева Н.Х., Мавлянов, И. Р., Мавлянов, С. И. (2019). Типы нервной системы и его взаимосвязь с комплаентностью больных к проводимой терапии. In Безопасный спорт-2019 (pp. 74-76).
12. Tukhtaeva, N. K. (2023). The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis against the background of basic and anti-inflammatory therapy. Texas Journal of Medical Science, 25, 58-62.