

## Заместительная гормонотерапия симптомов менопаузы: эволюция взглядов

Продолжение. Начало на стр. 18.

Menopause and Andropause Society), Международного фонда по остеопорозу (The International Osteoporosis Foundation) и Североамериканского общества по менопаузе (The North American Menopause Society) и других заинтересованных медицинских ассоциаций с целью достижения глобального консенсуса по использованию ЗГТ. В результате этого совещания было разработано Глобальное консенсусное заявление (Global Consensus Statement), поддержанное всеми вышеупомянутыми организациями. Ниже представлены некоторые положения данного документа.

- Назначение ЗГТ должно быть частью глобальной стратегии, включающей рекомендацию в отношении образа жизни, диеты, физических нагрузок, потребления безопасных уровней алкоголя и отказа от курения для поддержания здоровья женщин в перименопаузе.

- ЗГТ должна быть индивидуализированной и подбираться с учетом имеющихся симптомов и потребности в профилактике, данных персонального и семейного анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий пациентки.

- Выбор менопаузальной гормональной терапии – индивидуальное решение с точки зрения качества жизни и приоритетов здоровья в целом, учитывающее также персональные факторы риска, такие как возраст, длительность менопаузы и риск венозной тромбозной боли, инсульта, ишемической болезни сердца и РМЖ.

- ЗГТ назначается при наличии четких менопаузальных признаков или симптомов эстрогенного дефицита.

- Эстрогены в качестве системной монотерапии могут применяться только у женщин, перенесших гистерэктомию; в ином случае требуется добавление дидрогестерона или иного прогестагена для защиты эндометрия.

- Нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности ЗГТ. Данные, полученные в ходе WHI и других исследований, в основном свидетельствуют в поддержку безопасного использования терапии по крайней мере в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до 60 лет. Длительное использование терапии свыше этого 5-летнего окна приемлемо и должно основываться на индивидуальном профиле пользы и риска конкретной женщины.

- ЗГТ остается наиболее эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими преимуществами у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. Другие связанные с менопаузой симптомы (артралгии, мышечные боли, депрессия, нарушение сна, вагинальная атрофия) также могут улучшаться при использовании ЗГТ.

- Данные рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ишемической болезни сердца и общую смертность у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы.

- ЗГТ обеспечивает эффективную профилактику связанных с остеопорозом переломов у женщин с повышенным риском в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.

- Здоровые женщины моложе 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности ЗГТ, если есть показания для ее использования. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что для большинства женщин потенциальная польза перевешивает потенциальные риски при условии, что есть показания и терапия начата в ранней постменопаузе.

- Результаты крупного европейского наблюдательного исследования показали, что дидрогестерон, используемый в комбинации с эстрадиолом, может быть связан с лучшим профилем безопасности в отношении РМЖ по сравнению с применением других прогестиннов. Выполненное в Финляндии исследование также не выявило увеличения риска при использовании ЗГТ, включающей дидрогестерон, по крайней мере в течение 5 лет использования по сравнению с другими прогестагенами, которые ассоциировались с повышением риска.

### Заключение

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, оказали значительное влияние на стратегии ЗГТ у женщин в постменопаузе. После публикации первичных результатов исследования WHI было проведено множество дополнительных анализов, которые позволили лучше понять благоприятные эффекты и риски, связанные с гормонотерапией. Несмотря на определенные разногласия, ведущие мировые эксперты сегодня сходятся в трех основных вопросах, касающихся ЗГТ в постменопаузе: кому показана ЗГТ – здоровым и относительно молодым (до 60 лет) женщинам в перименопаузе, женщинам с ранней менопаузой; когда начинать ЗГТ – в первые 10 лет менопаузы и что назначать для ЗГТ – низкодозированные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме, при этом в качестве эстрогенного компонента следует применять эстрадиол или эстриол (вместо конъюгированного конского эстрогена), а гестагенный компонент должен быть представлен безопасным прогестином, таким как дидрогестерон. Выбор стратегии ведения проявлений постменопаузы должен основываться на тяжести симптомов, индивидуальном профиле риска женщины с учетом сопутствующих заболеваний, персонального и семейного анамнеза, а также на предпочтениях самой пациентки. Доказанные положительные эффекты ЗГТ включают позитивное влияние на урогенитальные нарушения и атрофические процессы всех эстрогензависимых слизистых оболочек; благоприятное влияние на соединительную и мышечную ткань, кожу; снижение частоты переломов и повышение качества жизни.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Алина Кобаева



## Железо-индуцированная характерное наблюдение

Пероральные препараты сульфата железа широко используют в лечении железодефицитной анемии (ЖДА), при этом чаще всего назначают сульфат железа в таблетках. Несмотря на то что отравление солями железа в случае передозировки, сопровождающееся некрозом слизистой и структурной деформацией, хорошо описано в литературе, такие случаи возникают редко. Менее выраженное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема препаратов железа в стандартных дозах не является широко признанным. Между тем многие пациенты на фоне приема пероральных препаратов железа жалуются на диспепсию и тошноту, которые они связывают с приемом таблеток. Такие симптомы могут снизить приверженность к лечению. За последние годы патологи стали уделять более пристальное внимание наличию железа в биопсийных образцах слизистой из верхних отделов ЖКТ, о чем свидетельствует анализ большого числа случаев, представленный Abraham et al. в 1999 г., и описание еще двух менее крупных серий наблюдений в 2006 г. В этих сериях характер отложения железа варьировал от сопутствующего гемохроматоза до заболевания печени на фоне приема препарата сульфата железа в таблетках.

За последние несколько лет при анализе биопсийных образцов все чаще выявляют случаи отложения железа в слизистой оболочке ЖКТ. Наша основная цель состоит в том, чтобы определить частоту железоассоциированной патологии у пациентов, проходящих обследование по поводу ЖДА, большинство из которых принимает пероральные препараты сульфата железа. Кроме того, поставлена цель документально подтвердить случаи железо-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ, диагностированной в нашем госпитале за период с 1999 по 2006 год, связать их с клиническими наблюдениями и указаниями на предшествующую терапию железом, а также описать морфологию железо-индуцированной патологии. Данная работа представляет собой крупнейшую серию наблюдений, среди опубликованных на сегодняшний день, в которых проводили анализ железоиндуцированной патологии верхних отделов ЖКТ.

### Популяция пациентов и методы

В проспективное исследование неизбирательно включали пациентов с ЖДА, которым проводили эндоскопию верхних отделов ЖКТ в рамках планового обследования в периоде с ноября 2005 по июль 2006 года. У этих больных также были взяты биопсийные образцы слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в рамках планового обследования. В нашей практике обязательно проводится биопсия участков с видимой патологией. В ретроспективной части приводятся заключения патологов из Медицинского центра Квинс в Ноттингеме с целью выявления случаев возможного отложения железа за период с 1999 по 2006 год.

Срезы для каждого случая повторно просматривали два патолога с целью определения локализации и характера отложения железа и описания сопутствующей патологии. Был классифицирован характер отложения железа на четыре типа (табл. 1). Гистологическая картина каждого из этих типов показана на рисунке.

А. Язва пищевода с признаками кристаллического железа, покрывающего поверхность (тип А), и гемосидерина в грануляционной ткани (тип В) (окраска гематоксилином и эозином, ГЭ)

В. Биопсийный образец слизистой желудка с поверхностным отложением железа (тип А) и фоновым реактивным гастритом (окраска ГЭ)

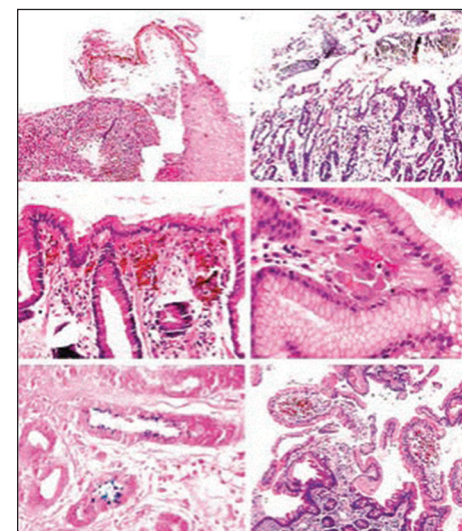


Рис. Типы отложения железа

С. Биопсийный образец слизистой желудка с гемосидерином в собственной пластинке слизистой (тип В) (окраска ГЭ)

Д. Биопсийный образец слизистой желудка с более слабо выраженным очаговым отложением железа, окруженным гигантскими клетками инородных тел (окраска ГЭ)

Е. Окраска прусским синим по Перлсу, выявляющая железо (синий цвет) в железистом эпителии (тип С)

Ф. Биопсийный образец слизистой ДПК с наличием гемосидерина в гистиоцитах в кончиках ворсинок эпителия (тип D) (окраска ГЭ).

Таблица 1. Типы отложения железа		
Тип	Название	Описание
A	В просвете	Железо откладывается в кристаллической форме, часто в виде полоски, над интактным или эрозивным эпителием
B	В собственной пластинке слизистой (lamina propria)	Гранулярное железо находится, обычно в больших количествах, внутри собственной пластинки слизистой оболочки и/или грануляционной ткани, в сочетании с выше расположенным интактным или изъязвленным эпителием
C	В эпителии	Железо в железистых или поверхностных эпителиальных клетках
D	В ретикуло-эндотелиальной ткани	Железо в гистиоцитах внутри

П. Кайе, К. Абдулла, Дж. Вуд, П. Джеймс, С. Фолей, К. Рагунат, Дж. Атертон, Великобритания

## патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: у пациентов, получающих пероральную терапию препаратами железа

Все случаи были первоначально выявлены при окрашивании ткани ГЭ и затем были подтверждены при окрашивании прусским синим по Перлсу.

При анализе медицинской документации пациентов была извлечена подробная информация о лечении, гематологических показателях, связанных с заболеванием, а также уточнены результаты эндоскопии.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS 14 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Достоверность различий устанавливали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и критерия t для возрастного распределения.

### Результаты

#### Проспективная серия наблюдений

В исследование было включено 160 случайно отобранных пациентов (средний возраст 71 год, межквартильный диапазон (МКД) 56-80 лет, 38% – лица мужского пола), прошедших эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ в период с ноября 2005 по июль 2006 года. У 15 больных в биопсийных образцах из верхних отделов ЖКТ было выявлено железо на срезах, окрашенных ГЭ.

Эти пациенты входили в группу из 93 человек с документально подтвержденной пероральной терапией препаратами сульфата железа на момент проведения эндоскопии. Таким образом, отложения железа, видимые при окраске по ГЭ, отмечались у 16% участников, которые, по данным документации, получали пероральные препараты железа. Ни у одного из пациентов, которым, насколько нам было известно, не были назначены препараты железа, признаков отложения железа в слизистой ЖКТ выявлено не было.

Из 15 больных с отложением железа у 6 человек при эндоскопическом исследовании наблюдались эрозии слизистой. Их частота была выше, чем у пациентов без отложения железа (у 14 больных из 141) ( $p < 0,01$ ).

Группы пациентов с отложением железа и без него достоверно не отличались по возрасту, полу, приему аспирина

и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или степени воспаления или атрофии. Тем не менее частота применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) была достоверно выше у участников с отложением железа (8 из 13 человек, по сравнению с 40 из 123 больных без отложений железа,  $p = 0,037$ ).

#### Пациенты, выявленные при анализе заключений патолога

На основании анализа заключений патолога ретроспективно было выявлено еще 44 больных. Просмотрели заключения биопсийных исследований пищевода, желудка и ДПК, проведенных за период с 1999 по 2006 год, в которых встречался код пигментации или гемосидероза. Кроме того, в базе данных, позволяющей проводить поиск по словам, за период с 1999 по 2002 год также выбрали все случаи с заключениями, указывающими на наличие гемосидерина, железа, гемосидероза или пигмента. В результате такого поиска всего было выявлено 59 участников (средний возраст 72 года, МКД 60-82, 69% женщин), у которых в сумме имелось 64 участка отложения железа. Так как это характерно для пожилых, у данных пациентов отмечалась высокая частота сопутствующих заболеваний (табл. 2). В течение периода исследования наблюдалось увеличение частоты установления диагноза отложения железа, возможно в связи с более пристальным вниманием к данной нозологии среди патологов в нашем отделении.

#### Клинические показания, лечение препаратом сульфата железа и прием аспирина/НПВП

При ретроспективном анализе в группе из 44 больных у 28 человек основным показанием для проведения эндоскопии ЖКТ была анемия, у 5 – желудочно-кишечное кровотечение, у 3 – дисфагия, у остальных – различные другие показания. В проспективной серии у всех 15 пациентов первичным показанием для исследования служила анемия, поскольку она была определяющим критерием для отбора этих больных в исследование.

Анализ медицинской документации показал, что 98% пациентов (58/59) перед проведением эндоскопического исследования принимали пероральный препарат сульфата железа. У одного больного точные данные о назначениях не были доступными, однако у него уровень гемоглобина составлял 7,7 г/дл, и ему проводили переливания крови, в связи с чем он, вероятно, также получал препарат железа.

В подгруппе из 52 пациентов с подтвержденным приемом препарата железа 51 человеку назначали препарат сульфата железа в разных дозах. Как и следовало ожидать, у большинства больных отмечалась анемия (54/59, 91,5%). Тем не менее из 38 пациентов с измеренным уровнем ферритина у 8 имелись очень высокие уровни ферритина, часто в сочетании с нормальным или высоким средним объемом эритроцита, и еще

у 11 уровень ферритина был в норме ( $>50$  мкг/л). Из 59 больных с отложением железа 29 человек (49%) принимали НПВП или аспирин. Тем не менее в данной популяции прием этих препаратов не был связан с язвой или эрозией. В подгруппе из 31 пациента с гистологически подтвержденной язвой/эрозией в верхних отделах ЖКТ 18 больных (58%) принимали аспирин/НПВП, что по частоте достоверно не отличалось от группы пациентов без эрозий (41%) (11 из 27 участников).

#### Результаты эндоскопии

Заключения эндоскопии были получены для всех пациентов: у 11 больных патологии выявлено не было, у 29 имелись указания на наличие эрозий или язв. Из них 26 соответствовали гистологическим эрозиям/язвам и 3 случая эрозий не были подтверждены при гистологическом исследовании.

В 5 случаях были описаны мелкие полиповидные области, совпадающие с участком отложения железа в слизистой желудка. В 8 случаях имелось заключение о генерализованном гастрите и еще у 7 пациентов приводилось подробное описание аномальных зон, включавшее такие термины, как «зона покраснения», «местный отек», «воспаленная складка» и «патологическая область». В трех отмеченных случаях коричневого или желтого окрашивания имелись такие описания, как «линейная коричневая полоска», «желтое окрашивание слизистой» или «коричневые ворсинки».

#### Результаты гистологического исследования

Все случаи были выявлены при рутинном окрашивании ГЭ. В подгруппе из 15 пациентов проспективной серии у 7 человек отложение железа было обнаружено в антральном отделе, у 7 – в теле желудка и еще у 1 человека в ДПК, отложений в пищеводе ни у кого выявлено не было.

Во всех случаях при биопсии желудка и пищевода было обнаружено кристаллическое железо на поверхности слизистой оболочки (тип А) и/или гранулярное отложение в собственной пластинке слизистой или грануляционная ткань (тип В). Железо в этой локализации легко обнаруживали с помощью окраски ГЭ, если патологи знали о значении данного признака. Хотя во многих случаях также отмечалось отложение железа в эпителии (тип С), оно редко привлекало внимание при окраске ГЭ, его проще было выявить с помощью окрашивания по Перлсу. Характер отложения железа в биопсийных образцах ДПК был совершенно другим. При этом железо обычно обнаруживалось в составе скоплений окрашенных в коричневый цвет гистиоцитов в кончиках ворсинок (тип D), как в сочетании с окрашиванием эпителия, так и без него. В одном случае железо находилось исключительно в ворсинчатом эпителии, и эта эндоскопическая картина была описана как «коричневые ворсинки».

При анализе типов или локализаций отложения железа значимых различий по длительности приема препарата сульфата железа или его кумулятивной дозе выявлено не было. Тем не менее отмечалось высоко достоверное различие по показаниям к проведению эндоскопии в случаях с отложением железа в пищеводе, по сравнению с остальной группой. Анемия была первичным показанием в 43 из 52 случаев анализа слизистой антрального отдела, тела желудка и ДПК и ни в одном из 7 случаев анализа слизистой пищевода ( $p < 0,001$ ), для которых показание было обычно связано с симптомами, напрямую приписанными язве пищевода, в том числе с дисфагией у 3 пациентов, рвотой в виде кофейной гущи, тошнотой и симптомами рефлюкса.

В большинстве областей отложения железа (55%, 35 из 64) отмечались гистологические эрозии или язвы, однако это зависело от участка. Во всех случаях анализа в области пищевода, кроме одного, отложения железа ассоциировались с наличием язвы или эрозии (6/7, 86%), при анализах слизистой желудка таких случаев было 63% (29/46), а при анализах слизистой ДПК не было ни одного подобного случая, т. е. нарушенной целостности слизистой оболочки не отмечалось (0/11). Сопутствующая местная патология при анализе биопсий желудка варьировала: в подавляющем большинстве случаев (80%, 37/46) имелся сопутствующий реактивный гастрит, у 9% пациентов (4/46) наблюдался гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, в 3 из 46 случаев (6,5%) – гастрит легкой степени или в фазе ремиссии; у 2 из 46 пациентов сопутствующей патологии выявлено не было. В 19% случаев (9/46) была диагностирована сопутствующая атрофия желудка.

#### Обсуждение

Токсичное действие железа на слизистую ЖКТ было признано много лет назад, в основном на основании изучения случаев передозировки препаратами сульфата железа. Механизм повреждения, вероятно, опосредуется выработкой свободных радикалов кислорода, которые приводят к цитопатическому эффекту и тканевому некрозу, если концентрации железа локально превосходят нормальный энергозависимый механизм абсорбции. В связи с этим вызывает удивление тот факт, что токсическое действие железа в терапевтических дозах слишком долго не привлекало внимание, если не считать отдельных сообщений о патологии, вызванной приемом таблеток препаратов сульфата железа.

Тем не менее патология верхних отделов ЖКТ, связанная с приемом таблеток сульфата железа, все чаще признается патологами – за последние 10 лет были опубликованы анализы четырех серий наблюдений. Вместе с тем гастроэнтерологи обычно не придают должного значения терапии препаратами железа как потенциальной причине развития

Продолжение на стр. 22.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания

Заболевание	Количество случаев
Ишемическая болезнь сердца / Заболевание периферических артерий	20
Заболевание соединительной ткани (коллагеноз)	11
Хроническая обструктивная болезнь легких	3
Хроническая почечная недостаточность	3
Заболевание печени	3
Воспалительное заболевание кишечника	2
Рак	6
Целиакия (глютенная энтеропатия)	1
Сахарный диабет	6
Нет	10

П. Кайе, К. Абдулла, Дж. Вуд, П. Джеймс, С. Фолей, К. Рагунат, Дж. Атертон, Великобритания

## Железо-индуцированная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: характерное наблюдение у пациентов, получающих пероральную терапию препаратами железа

Продолжение. Начало на стр. 20.

патологии верхних отделов ЖКТ. Все это становится еще более важным, если учесть способность пероральных препаратов сульфата железа вызывать поражение верхних отделов ЖКТ у значительного числа пациентов.

Был разработан альтернативный, менее токсичный препарат железа – железа (III) гидроксид полимальтозат, первый европейский препарат, частота побочных эффектов которого заметно снижена по сравнению с препаратами сульфата железа.

Хотя проблема железо-индуцированной патологии верхних отделов ЖКТ получает все большее признание, проспективных данных очень мало. В одном из исследований 14 здоровых добровольцев принимали сульфат железа в таблетках в течение двух недель. У 2 пациентов были обнаружены эрозии в антральном отделе, однако положительных гистологических признаков выявлено не было. Эти добровольцы были молодыми, не имели сопутствующих заболеваний и не принимали одновременно других препаратов. В одном из проспективных исследований при анализе 500 эндоскопий было выявлено 18 случаев поражения слизистой ЖКТ (3,6%), из которых 6 возникли на фоне приема перорального препарата сульфата железа и еще в 3 случаях имелось распространенное отложение железа в железистом слое (тип С в настоящем исследовании).

В отличие от других серий, авторы выявляли случаи поражения слизистой ЖКТ сульфатом железа путем окрашивания всех биопсийных образцов желудка с помощью прусского синего по методу Перлса. Они специально обратили внимание на то, что в большинстве случаев железо было сложно обнаружить при окраске только ГЭ, в связи с чем установлено, что в ряде этих случаев имелся другой феномен, чем тот, который наблюдался в нашем и других исследованиях. Это может объяснить слабую зависимость, которую они обнаружили в связи с предшествующим приемом препаратов сульфата железа в таблетках.

В исследовании Abrahams et al. была добавлена проспективная часть, позволившая выявить 12 случаев отложения железа из общего числа 1300 эндоскопий верхнего отдела ЖКТ (0,9%) за период 6 месяцев. В отличие от этого, нами была ограничена проспективная оценка пациентами, которые обследовались в связи с железодефицитной анемией, и наше исследование является первым в соответствующей популяции больных, в котором проводился анализ распространенности отложений железа и сопутствующей патологии, обнаруживаемой с помощью рутинного гистологического исследования. В группе наших пациентов, обследованных в связи с ЖДА, в биопсийных образцах из верхних отделов ЖКТ отложение железа с помощью рутинного исследования с окраской по ГЭ удалось выявить у 9,3% больных. Все пациенты с отложением железа в слизистой принимали внутрь препараты железа, а среди лиц,

получавших препараты железа, отложения были выявлены в 16% случаев. Таким образом, очевидно, что в этой группе пациентов отложение железа весьма распространено.

Наша ретроспективная серия наблюдений является крупнейшим опубликованным исследованием железо-индуцированной патологии верхних отделов ЖКТ. Первый анализ серии наблюдений был опубликован Ecksteen и Symons в 1996 г. При этом было описано 9 больных с отложением железа в пищеводе и желудке. Наша серия случаев, возможно, наиболее сопоставима с серией наблюдений Abraham et al., в которой было ретроспективно изучено 36 пациентов и, как и в нашем исследовании, описано частое сочетание приема препарата сульфата железа с наличием язвы или эрозии.

В нашем исследовании процент случаев сочетания приема препарата железа с эрозией был меньше, чем в указанной работе (52 и 83% соответственно). Интересно то, что в нашей серии отмечалось выраженное различие по частоте железо-индуцированной патологии в разных участках верхних отделов ЖКТ. Так, при анализах слизистой пищевода отложения железа практически всегда ассоциировались с язвой, при анализах слизистой желудка такая патология отмечалась в 63% случаев, однако при анализах ДПК подобных нарушений выявлено не было. Представляет интерес характер отложения гемосидерина в ДПК в макрофагах на кончиках ворсинок слизистой (тип D). Только у 1 из 8 этих пациентов имелся низкий уровень ферритина, у 5 из 8 человек он был высоким.

У ряда участников наблюдались другие заболевания, такие как ревматоидный артрит и почечная недостаточность, которые могли внести вклад в развитие анемии. Вероятно, что у многих таких пациентов в действительности скорее имелась перегрузка железом, чем дефицит железа, и у них не было показаний к применению таблеток препаратов сульфата железа. Этот паттерн поражения сродни псевдомеланозу ДПК, термину для эндоскопически видимой, пятнистой пигментации ДПК. В предыдущих описаниях случаев и очень малых сериях наблюдений его связывали с гипертензией, приемом лекарств и системным заболеванием. Однако в крупнейшем и наиболее убедительном анализе 9 случаев он был связан с больными хронической почечной недостаточностью, получающими пероральные препараты сульфата железа. Это подтверждает несоответствие наших результатов, что может указывать на неоправданную терапию пероральным препаратом сульфата железа у пациентов с анемией, связанной с хроническим заболеванием.

Патологические изменения были классифицированы на 4 типа, и описана сопутствующая патология, в частности в слизистой желудка. В ряде предыдущих серий были предприняты попытки подобных классификаций. В работе Haig и D'Iman утверждалось, что случаи с эрозиями в сочетании с поверхностным

кристаллическим железом обусловлены повреждением в результате непосредственного воздействия таблеток сульфата железа, тогда как отложение железа в собственной пластинке и кишечных железах является случайной находкой и/или маркером перегрузки железом. Более вероятно, что, помимо редких случаев сидероза желудка в связи с гемохроматозом, основное различие между этими двумя типами связано с наблюдением за одним и тем же патологическим процессом, но на разных фазах.

В начальной стадии лечения железо покрывает поверхность слизистой оболочки, иногда вызывая эрозии или язвы (тип А). По мере того как слизистая заживает и эпителий регенерирует, гемосидерин будет оставаться под собственной пластинкой и иногда захватываться окружающими железами (тип В). Данный признак вовсе не указывает на системную перегрузку железом. Ситуация в ДПК может быть другой, острые эрозии в связи с воздействием железа в этой области, очевидно, возникают реже. Здесь скопления загруженных гемосидерином гистиоцитов в кончиках ворсинок (тип D) могут четко указывать на системную перегрузку, однако такой характер поражения выражено отличается от более хаотичного и фокального отложения железа в собственной пластинке в биопсийных образцах слизистой желудка.

В нескольких сериях наблюдений была описана сопутствующая патология в слизистой желудка. В работе Abraham et al. у 51% пациентов имелась сопутствующая патология, в том числе нарушения моторики, такие как замедленное опорожнение желудка, прием лекарств и гистологические признаки, в частности гастрит, вызванный *Helicobacter*, химический гастрит или цитомегаловирусная инфекция, которые могли внести вклад в повреждение слизистой оболочки. В нашей серии наблюдений реактивный гастрит очень часто выявлялся в биопсийных образцах слизистой желудка. Кроме того, у некоторых пациентов имелся атрофический гастрит и инфекция *Helicobacter*.

Маловероятно, что эти состояния способствовали отложению железа. Скорее всего, отложение железа могло вызвать реактивный гастрит как ответ на химическое раздражение. В то же время многие наши пациенты были в пожилом возрасте и имели сопутствующие заболевания, получали множество препаратов, в связи с чем эти факторы могли нарушить моторную функцию ЖКТ, делая больных более подверженными местным эффектам железа и других раздражителей. Вопрос о том, является ли железо-ассоциированная патология действительно первичным событием или всего лишь отражает включение железа в существующие повреждения, окончательно не решен. Хотя последнее, очевидно, может быть верным в ряде случаев, особенно в крупных доброкачественных или злокачественных язвах. Во многих случаях гистологические проявления с кристаллическим железом, покрывающим только поверхностные эрозии, и реактивными изменениями в эпителии

являются весомым аргументом в пользу отложения железа как первичного события.

Хотя многие пациенты в нашей серии наблюдений принимали НПВП и аспирин, не было выявлено значимого различия по частоте железо-ассоциированных эрозий и язв между этими больными и теми, кто не принимал данные препараты, что делает применение этих средств маловероятным объяснением большинства эрозий в указанных условиях.

Более того, в нашей проспективной серии эрозии при эндоскопии достоверно чаще выявлялись у пациентов с анемией и отложением железа, чем у участников без отложения железа. И это различие нельзя объяснить разной частотой приема других препаратов или влиянием других изучавшихся клинических, демографических или патологических факторов.

Интересно, что обнаружена достоверная положительная корреляция между приемом ИПП и отложением железа. Это может быть обусловлено более высокой частотой назначений ИПП в данной группе в связи с симптомами, вызванными железоиндуцированными эрозиями. Другое объяснение может заключаться в том, что отложение железа в желудке усиливается в щелочных условиях.

Эндоскопическая картина железоиндуцированной патологии может варьировать от поверхностных эрозий до выраженных язв, в некоторых случаях наблюдаются мелкие регенеративные полипы, которые по гистологическим признакам не имели полиповидной структуры, а скорее представляли собой реактивный гастрит с вкраплениями железа. Врачи-эндоскописты, не знаящие об этой нозологии, могут подозревать ее на основании желто-коричневого окрашивания слизистой, но в нашей проспективной серии они указали на этот признак только в 2 случаях отложения железа.

Клиническое значение выявления железо-индуцированной патологии ЖКТ имеет несколько аспектов. Во-первых, оно предоставляет рациональное патофизиологическое объяснение симптомам, часто возникающим у пациентов, которые принимают пероральные препараты сульфата железа. Эта потенциальная связь с симптомами требует дальнейшего обследования больного. Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов железа, таких как железа (III) гидроксид-полимальтозат, который лучше переносится и реже вызывает местные побочные эффекты, чем препараты сульфата железа, а также позволяет назначить меньшие дозы железа.

Во-вторых, врачи-эндоскописты, обследующие пациента в связи с железодефицитной анемией, должны быть более внимательными, приписывая ей большое значение в возникновении эрозий в верхних отделах ЖКТ, которые они могут увидеть при эндоскопии у больных, получающих препараты сульфата железа. В данной ситуации причина повреждений, скорее всего, заключается в воздействии препаратов сульфата железа, а не в самой анемии, и не зависит от того, получает ли пациент НПВП либо аспирин или нет. Наконец, у больных с распределением железа в ДПК по типу D диагноз дефицита железа (если он установлен) должен быть критически пересмотрен.

Histopathology, 2008.