

Шулятьева Нина Васильевна

**Клинико-патогенетическое обоснование
алгоритма лечения дефицита железа у больных,
инфицированных *Helicobacter pylori***

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры;

Эмбутникс Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», отделение патологии верхних отделов пищеварительного тракта, заведующая отделением

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» октября 2021 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Дефицит железа (ЖД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ распространенность такого проявления дефицита железа, как анемия, составляет 32,9% [Kassebaum NJ, et al. 2014]. Распространенность железодефицитной анемии в Европе составляет около 14% случаев на 100.000 населения [Yang YJ, et al. 2005]. Дефицит железа приводит не только к развитию анемии, но и к развитию таких симптомов, ухудшающих качество жизни, как: слабость, повышенная утомляемость, нарушение внимания, беспокойство, забывчивость, раздражительность, утренние головные боли, обмороки, головокружения, повышенная восприимчивость к инфекциям, изменения кожи и слизистой, диспепсические расстройства. [Auerbach M, Adamson JW, 2016].

По результатам многих эпидемиологических исследований одним из факторов риска возникновения дефицита железа является наличие *H. pylori* инфекции [Hu, Y., et al., 2016]. Инфекция *H. pylori* приводит к снижению уровня ферритина вне зависимости от пола, возраста и других факторов риска дефицита железа, повышая риск анемии у данной категории больных [Berg G, et al., 2016; Muhsen, K. & Cohen D, 2013; Mei-Yan Xu, et al., 2017]. Наличие инфекции *H. pylori* влияет и на эффективность терапии препаратами железа, большинство исследований демонстрируют повышение эффективности терапии ЖДА при успешной эрадикации *H. pylori*. При успешной эрадикации применение препаратов железа приводило к повышению уровня ферритина, гемоглобина, нормализации MCV и MCH [Cardenas VM, et al., 2011; Choe YH, et al., 2001; Duque X, et al., 2010; Kurekci AE, et al., 2005; Xia W, et al., 2012].

Механизмы влияния *H. pylori* инфекции на развитие дефицита железа остаются неясными. В ряде исследований были предложены различные биологические механизмы, с помощью которых инфекция *H. pylori* может вызвать истощение запасов железа в организме больного. Одним из таких механизмов является влияние воспаления, обусловленного хеликобактерной инфекцией, на гепсидин-ферропортиновый механизм регуляции обмена железа [Nemeth E, Ganz T. et al., 2006]. Увеличение уровня гепсидина снижает абсорбцию железа из кишечника [Moretti D, et al., 2015]. Опубликованы исследования, которые показывают, что гепсидин повышен у больных с инфекцией *H. pylori*, возрастая, как маркер острой фазы, в ответ на воспаление в слизистой оболочке желудка, вызывая развитие анемии, известной как «анемия воспаления или хронического заболевания» [Azab SF, et al., 2013; Cherian S, et al., 2008; Ozkasap S, et al., 2013; Schwarz P, et al., 2012]. При этом эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня гепсидина, что повышает эффективность терапии дефицита железа в этой группе больных [Sapmaz F, et al., 2016].

Большинство исследований, посвященных взаимосвязи дефицита железа и *H. pylori*, включают больных с анемией и только в единичные исследования включены больные с

латентным дефицитом железа. В связи с этим отсутствуют достоверные данные о частоте латентного и предлатентного дефицита железа у больных, инфицированных *H. pylori*. Необходимо также уточнить роль гепсидин-ферропортивного механизма развития дефицита железа у больных с различной степенью тяжести этого состояния. Требуется определить алгоритм лечения дефицита железа и инфекции *H. pylori* для повышения эффективности терапии и снижения риска развития нежелательных реакций при одновременной терапии дефицита железа и эрадикации *H. pylori*.

Цель исследования – разработать алгоритм лечения дефицита железа у больных, инфицированных *H. pylori*.

Задачи исследования

1. Оценить состояние обмена железа у больных, инфицированных *H. pylori*.
2. Изучить уровень гепсидина у больных, инфицированных *H. pylori*.
3. По результатам исследования выделить группу больных с дефицитом железа и установить этиологию дефицита железа.
4. Оценить влияние эрадикации *H. pylori* на показатели обмена железа и эффективность терапии дефицита железа.
5. Разработать алгоритм назначения препаратов железа для лечения дефицита железа у больных, инфицированных *H. pylori* на основании его этио-патогенетической причины.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ проведено изучение различных форм дефицита железа у больных с инфекцией *H. pylori* и установлена их высокая частота на уровне 19,9% (16,8–23,3; ДИ 95%).

Доказана взаимосвязь между дефицитом железа и повышенной экспрессией гепсидина при инфекции *H. pylori* ($r=-0,595$; $p=0,001$), которая приводит к нарушению метаболизма железа и развитию железodefицитного состояния.

Выделены различные патогенетические механизмы развития дефицита железа у больных, инфицированных *H. pylori*. Установлено, что у 31,4% больных развивается «истинный» дефицит железа, а у 68,6% больных дефицит железа обусловлен нарушением обмена железа на фоне хронического воспаления.

Установлено клиническое значение эффективной эрадикации *H. pylori* для восстановления нормального обмена железа и эффективной терапии дефицита железа.

Практическая значимость исследования

Обоснована необходимость включения в стандарт обследования больных, инфицированных *H. pylori*, исследований, отражающих состояние обмена железа, для своевременной диагностики латентных и предлатентных форм дефицита железа и своевременного начала лечения. Доказана практическая значимость определения уровня гепсидина у больных дефицитом железа, инфицированных *H. pylori*. Стратификация больных с инфекцией *H. pylori* по клинико-патогенетическим вариантам развития дефицита железа позволяет разработать стратегию лечения сидеропении у данной категории больных. Разработанный алгоритм терапии позволит увеличить эффективность терапии дефицита железа у больных с инфекцией *H. pylori*.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета и практической деятельности ООО «Клиника ЛМС».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дефицит железа является частым осложнением инфекции *H. pylori* и может протекать как бессимптомно, так и с симптомами сидеропении, вплоть до развития анемии.
2. Одним из механизмов развития дефицита железа является хроническое воспаление, вследствие которого повышается экспрессия железорегулирующего белка гепсидина. Повышенная экспрессия гепсидина приводит к развитию дефицита железа у больных, инфицированных *H. pylori*.
3. Эффективное лечение дефицита железа возможно только после купирования воспалительного синдрома и снижения повышенного уровня гепсидина при успешной эрадикации *H. pylori*.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении данной работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ литературы по изучаемой теме, включение больных в исследование и ведение их на всем этапе исследования, формирование базы данных. На основе полученных результатов исследования автор провел статистическую обработку результатов и сформулировал основные научные положения диссертации, выводы и

рекомендации. Автор подготовил и опубликовал основные результаты работы в научных публикациях и внедрил их в клиническую практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 2 из которых индексируется в SCOPUS.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО 1 Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова «16» июня 2021 г.

Результаты диссертационного исследования были представлены на VII ежегодном Всероссийском конгрессе «Вотчаловские чтения», 2021 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 11 рисунками. Текст диссертации состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. В библиографии указаны 164 источника литературы (6 отечественных и 158 зарубежных). Диссертация написана на русском языке.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

В исследование был включен 121 больной (67 мужчин и 54 женщины) из 606 (405 мужчин и 201 женщина), у которых при обследовании был обнаружен *H.pylori*.

Критерием включения было наличие дефицита железа (НТЖ менее 17%), наличие информированного согласия. Протокол исследования больных был одобрен на заседании локального этического комитета Сеченовского Университета (протокол № 08-21 от 19.05.2021).

В исследование не включали: больных с клиническими и инструментальными признаками кровотечения; пациентов с артериальной гипертензии III степени или неконтролируемой артериальной гипертензии, ХСН от II и выше ФК, легочной недостаточности от II степени и выше, хронической болезни почек от 3 ст. и выше, синдрома нарушенного всасывания, субкомпенсированного сахарного диабета, гипотериоза; с обострением хронических и функциональных заболеваний желчевыводящей системы, поджелудочной железы, печени, кишечника; наличие у больного клинических и клинико-лабораторных признаков острой или

хронической бактериальной или вирусной инфекции; прием препаратов, влияющих на риск кровопотери: антикоагулянтов, антиагрегантов, НПВС и аспирина; противопоказания к пероральному приему препаратов железа; анемия средней и тяжелой степени тяжести (гемоглобин менее 110 г/л); снижение у больного уровня витамина В12 и/или фолиевой кислоты ниже физиологической нормы.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных, инфицированных НР с дефицитом железа

	Всего (n=121)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=54)
Средний возраст (M±σ)	56,4±6,5	57,2±7,0	55,5±6,0
Клинический диагноз			
Язвенная болезнь желудка, неосложненная (МКБ 10: K25)	9 (7,4%)	6 (8,9%)	3 (5,6%)
Язвенная болезнь 12 ПК, неосложненная (МКБ 10: K26)	7 (5,8%)	5 (7,5%)	2 (3,7%)
Гастрит, ассоциированный с НР (МКБ 10: K29)	37 (30,6%)	20 (29,8%)	17 (31,5%)
Дуоденит, ассоциированный с НР (МКБ 10: K29)	32 (26,4%)	17 (25,4%)	15 (27,7%)
Функциональная диспепсия, ассоциированная с НР (МКБ 10: K30)	36 (29,8%)	19 (28,4%)	17 (31,5%)

Методы исследования. Всем больным были проведены клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования для подтверждения диагноза. Применялись следующие методы обследования: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, анализ крови клинический, анализ мочи клинический, анализ кала на гемоглобин (количественный иммунохимический метод Sential CH FOB Gold (Sentinel Diagnostics, Италия). Биохимические исследования выполнялось на автоматическом анализаторе Beckman Coulter AU680 (производитель Beckman Coulter, США). Наличие инфекции *Helicobacter pylori* подтверждали двумя тестами: ¹³C-уреазный дыхательный тестом и исследованием кала на наличие антигена НР (тест для бесприборного качественного экспресс-определения антигена НР в образцах кала *in vitro* (H&R *H.pylori* test VEGAL FARMACEUTICA S.L., Испания). Для уточнения клинико-патогенетического варианта дефицита железа всем больным было проведено углубленное исследование показателей обмена

железа. Определяли следующие показатели: железо сыворотки крови, ОЖСС, насыщение трансферрина железом (НТЖ), трансферрин, НТЖ (на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i, THERMO KONELAB, Финляндия); ферритин (на иммунохемилюминесцентном анализаторе Abbott Architect I 2000, США); растворимый рецептор трансферрина (методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи набора реактивов «Растворимый рецептор трансферрина (sTfR), производитель Monodind, США, на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (США); гепсидин (методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи набора «Гепсидин-25» (без экстракции) производитель BCM Diagnostics (США), на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 США). При интерпретации уровня ферритина пользовались руководством ВОЗ: использование концентраций ферритина для определения статуса железа в организме у отдельных лиц и в популяциях (WHO GUIDELINE ON USE OF FERRITIN CONCENTRATIONS TO ASSESS IRON STATUS IN INDIVIDUALS AND POPULATIONS).

Методика лечения. Антихеликобактерная терапия проводилась в соответствии с рекомендациям Маастрихтского консенсуса-5 по изучению *H. pylori*-инфекции : ИПП в стандартной дозировке 2 раза в день, Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, Кларитромицин 500 мг 2 раза в день, Висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день).

Лечение дефицита железа проводилось препаратом Сорбифер Дурулес (Sorbifer Durules: железа сульфат в количестве, 100 мг Fe^{2+} эквивалентном, аскорбиновая кислота 60 мг). Больным назначали по 1 таблетке в день в течение 2-х месяцев).

Контроль эффективности терапии по показателям обмена железа проводили через 6–8 недель после начала терапии.

Статистическая обработка результатов исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc версия 18.11, для Windows XP Vista. Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова-Смирнова, при $p < 0,05$ гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального распределения, значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (σ) и/или ошибки средней (m). При ненормальном распределении, значения представляли в виде модального значения (M_0), минимального (min) и максимального значения (max). Для установления разницы между группами использовали критерии Стьюдента (t), при множественном сравнении – использовали Критерии Ньюмена-Кейлса. При сравнении данных до и после воздействия, использовали парный критерий Стьюдента. Разность распределения качественных признаков оценивали по значению χ^2 или по значению критерия z . Взаимосвязь между параметрами оценивали при проведении

корреляционного анализа по Пирсону или Спирмену и при проведении ROC анализа. Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Показатели обмена железа у больных, инфицированных НР. Поскольку основным критерием включения было снижение насыщения трансферрина железом (НТЖ), этот показатель был снижен у всех больных. Также у всех больных было снижено содержание сывороточного железа. Значения ОЖСС оставались в пределах нормальных значений или были повышены. Уровень трансферрина был нормальным или повышенным. Повышенный уровень трансферрина являлся у этих больных косвенным показателем дефицита железа. Средние значения ферритина находились в границах нормы, как во всей группе, так и в подгруппах мужчин и женщин, однако изменения ферритина были разноплановыми. У 31,4% пациентов значения ферритина были менее 15 мкг/л, что является критерием дефицита железа, у 21,5% больных ферритин был повышен, что и повлияло на средние значения этого показателя. У большинства больных в 81% случаев также был повышен уровень растворимого рецептора трансферрина, что подтверждало наличие дефицита железа. Средние значения уровня гепсидина составили 75,8 нг/мл, его уровень колебался в пределах 95% ДИ от 34,0 до 117,6 нг/мл. У 32,2% больных он был выше референтного интервала установленного производителем диагностического набора. Среди женщин, включенных в исследование, проявления ЖД были выше, что подтверждалось более выраженным снижением показателей дефицита железа. Так достоверно ниже у женщин были такие показатели, как сывороточное железо, НТЖ, частота снижения трансферрина и растворимого рецептора трансферрина, разница средних значений этих показателей была статистически достоверна. Уровень ферритина также был ниже, но разница средних значений была статистически незначима. У мужчин чаще определялся нормальный и повышенный уровень ферритина и повышенный уровень гепсидина. Показатели среднего значения гепсидина у мужчин и женщин не отличались. Показатели обмена железа у обследованной группы больных представлены в таблице 2.

Для уточнения взаимосвязи показателей обмена железа у больных с инфекцией НР был проведен корреляционный анализ. Были обнаружены достоверные корреляционные взаимоотношения между показателями метаболизма железа – железом в сыворотке крови, НТЖ, ОЖСС, трансферрином и растворимым рецептором трансферрина, ферритином. Установленная корреляционная взаимосвязь являлась подтверждением достоверности результатов полученных исследований. Но помимо корреляционных связей традиционных показателей была обнаружена и корреляционная взаимосвязь между уровнем ферритина и гепсидина $r=0,680$ $p < 0,0001$. Она

отражает возможное повышение ферритина у больных, инфицированных НР, как результат воспалительного процесса (рисунок 1).

Корреляционные взаимоотношения между уровнем железа и гепсидина носили обратный характер (рисунок 2). Такие взаимоотношения свидетельствовали о том, что повышение уровня гепсидина приводит к нарушению процессов метаболизма железа и снижению уровня железа в сыворотке крови и НТЖ. Одновременно была отмечена высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем гепсидина, железа и НТЖ. Коэффициенты корреляции составили соответственно $-0,596$; $p=0,001$ и $-0,423$; $p=0,001$.

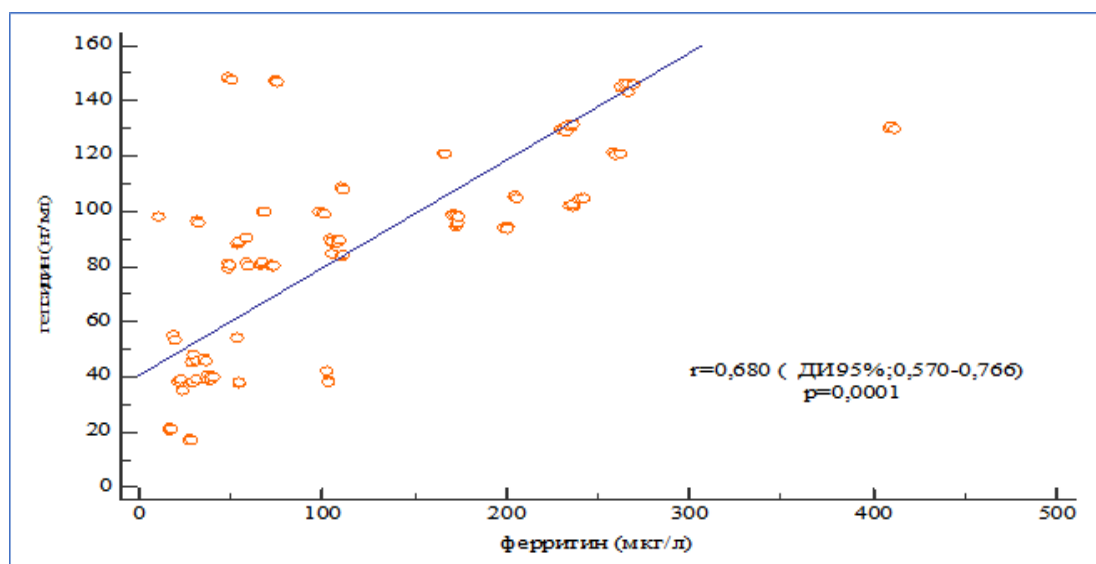


Рисунок 1 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем гепсидина и ферритина.

Корреляционные взаимоотношения между уровнем железа и гепсидина носили обратный характер (рисунок 2). Такие взаимоотношения свидетельствовали о том, что повышение уровня гепсидина приводит к нарушению процессов метаболизма железа и снижению уровня железа в сыворотке крови и НТЖ. Одновременно была отмечена высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем гепсидина, железа и НТЖ. Коэффициенты корреляции составили соответственно $-0,596$; $p=0,001$ и $-0,423$; $p=0,001$.

Таблица 2 – Показатели метаболизма железа у больных с инфекцией *Helicobacter pylori* и дефицитом железа (M±m)

	Во всей группе (n=121)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=54)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	8,8±1,31	9,4±0,4	7,2±0,3 ¹
ОЖСС (мкмоль/л)	67,1±2,7	68,1±1,5	66,4±1,1
Насыщение трансферрина железом (%)	13,9±0,8	14,2±0,7	11,8±0,9 ¹
Трансферрин (г/л)	4,1±0,7	4,7±1,1	3,4±0,8
Ферритин (мкг/мл)	157,4±31,2	120±23,5	97,5±21,1
Количество больных с уровнем ферритина <15 (мкг/мл)	38 (31,4%)	11 (16,4%)	27 (50%) ²
Количество больных с уровнем ферритина <70 (мкг/мл)	82 (67,8%)	43 (64,2%)	39 (72,2%)
Количество больных с нормальным уровнем ферритина	57 (47,1%)	39 (58,2%)	18 (33,3%) ²
Количество больных с повышенным уровнем ферритина	26 (21,5%)	17 (25,4%)	9 (16,7%)
Растворимый рецептор трансферрина (мг/л)	4,4±0,1	3,9±0,2	4,6±0,3
Количество больных с повышенным уровнем растворимого рецептора к трансферрину	98 (81%)	50 (74,6%)	48 (88,9%) ²
Гепсидин (нг/мл)	75,8±36,1	82±27,1	59,3±25,6
Количество больных с повышенным уровнем гепсидина	39 (32,2%)	27 (40,2%)	12 (22,2%) ²

1 – достоверность разницы между мужчинами и женщинами по критерию t-Стьюдента, p<0,05

2 – достоверность разницы между мужчинами и женщинами по критерию z, p<0,05

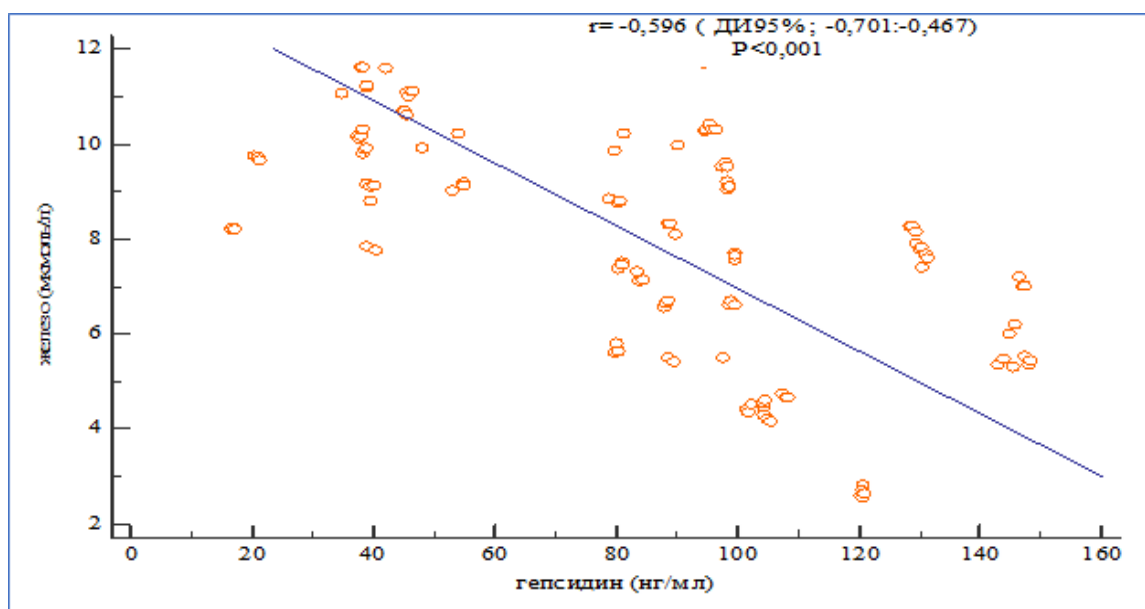


Рисунок 2 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем гепсидина и железа.

Клинические проявления дефицита железа. Симптомы, характерные для дефицита железа, устанавливались при опросе больных и лабораторном обследовании. Клинические проявления дефицита железа отмечались у 53% больных (таблица 3).

Таблица 3 – Клинические проявления дефицита железа

Симптомы	Всего (n=121)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=54)
Анемия легкой степени тяжести	25 (20,7%)	10 (14,9%)	15 (27,7%)
Извращение вкуса	6 (5%)	2 (3,0%)	4 (7,4%)
Пристрастие к неприятным запахам	2 (1,6%)	1 (1,5%)	1 (1,9%)
Слабость и утомляемость	48 (39,7%)	23 (34,3%)	25 (46,3%)
Сухость кожи	18 (15%)	6 (9,0%)	12 (22,2%) ¹
Изменение ногтей	12 (10%)	3 (4,5%)	9 (16,7%) ¹
Ломкость и выпадение волос	10 (8,3%)	2 (3,0%)	8 (14,8%) ¹
Ангулярный стоматит	8 (6,6%)	3 (4,5%)	5 (9,3%)
Глоссит «лакированный язык»	5 (4,1%)	2 (3,0%)	3 (5,6%)
Дисфагия	14 (11,6%)	6 (9%)	8 (14,8%)
Количество больных с симптомами ДЖ	64 (53%)	28 (41,8%)	36 (66,7%) ¹

¹ – достоверность разницы между мужчинами и женщинами по критерию z, p<0,05

Одним из наиболее клинически значимых проявлений ДЖ является развитие железодефицитной анемии с характерным изменением морфологии эритроцитов: микроцитоза и гипохромии. Была проанализирована частота анемии и характерное для дефицита железа изменение эритроцитов.

Клиническое значимое снижение уровня гемоглобина до значений анемии легкой степени отмечалась у 10 (14,9%; 95% ДИ 7,4%–25,7%) мужчин vs 17 (31,4%; 95% ДИ 19,5%–45,5%) женщин. Количество эритроцитов у женщин было меньше, но статистически разница была незначимой, что было обусловлено более выраженным снижением уровня гемоглобина в эритроците. Так у женщин были достоверно ниже значения МСН и МСНС, как по среднему значению, так и по количеству больных со значением данного показателя ниже референтных значений. Также у женщин достоверно чаще встречался микроцитоз 51,8% vs 31,3%. Показатель MCV у женщин был также статистически значимо ниже $77,5 \pm 0,9$ vs $82,4 \pm 1,1$ фл.

Для уточнения характера изменения эритроцитов был рассчитан показатель MAF, он был снижен у 81% процента больных, у женщин достоверно чаще 92,6% vs 71,6% у мужчин.

Клинико-патогенетические варианты дефицита железа у больных, инфицированных НР. По результатам исследований больные были разделены на три группы: 1-я группа – 30 (24,8%) больных с предлатентным дефицитом железа (снижение НТЖ менее 17%, при уровне ферритина выше 70 мкг/л, нормальным уровнем гемоглобина), 2-я группа – 66 (54,5%) больных с латентным дефицитом железа (больные со сниженным НТЖ, уровнем ферритина менее 70 мкг/л, и /или снижением MCV и МСН, с нормальным уровнем гемоглобина) и 3-я группа – 25 (20,7%) больных с анемией. Анемия у женщин встречалась чаще 27,8% vs 14,93% ($p=0,083$). Латентный и предлатентный дефицит железа встречались чаще у мужчин, но разница значений была статистически незначимой.

Согласно задачам работы больные с ЖД были распределены в зависимости от патогенетических факторов возникшего дефицита железа. Было выделены три вероятных патогенетических варианта дефицита железа.

1 вариант – «истинный» дефицит железа, при котором отмечались снижение уровня НТЖ, ферритина менее 15 мкг/мл и нормальный уровень гепсидина.

2 вариант – комбинированный вариант, при нем присутствовали признаки дефицита железа (уровень ферритина от 15 до 70 мкг/мл).

3 вариант – дефицит железа хронического воспаления, при котором отмечались повышение уровня ферритина более 70 мкг/мл и повышение уровня гепсидина. Основные показатели обмена железа в этих подгруппах представлены в таблице 4.

Уровень гемоглобина был достоверно ниже у больных с «истинным» дефицитом железа, также анемия в этой подгруппе больных развивалась достоверно чаще. У больных с

комбинированным патогенезом дефицита железа, уровень гемоглобина не отличался по сравнению с больными, у которых ЖД развивался на фоне хронического воспаления, анемия встречалась чаще в 15,9%vs7,7%, но разница статистически была незначима.

Также у больных с «истинным» дефицитом железа достоверно ниже были значения сывороточного железа, остальные значения таких показателей обмена железа, как насыщение трансферрина железом, трансферрин, ОЖСС, достоверно не отличались в зависимости от патогенеза ЖД.

Среднее значение ферритина в подгруппах колебалось от $21,4 \pm 3,6$ мкг/мл у больных с «истинным» дефицитом железа до $34,9 \pm 46,2$ мкг/мл у больных с дефицитом железа на фоне хронического воспаления.

Среднее значение ферритина в подгруппах колебалось от $21,4 \pm 3,6$ мкг/мл у больных с «истинным» дефицитом железа до $34,9 \pm 46,2$ мкг/мл у больных с дефицитом железа на фоне хронического воспаления. Именно у этой подгруппы больных статистически значимым было повышение уровня ферритина. Закономерно, что у больных с хроническим воспалительным процессом был выше и уровень гепсидина. Если у больных с «истинным» дефицитом железа он составлял $12,4 \pm 2,3$ нг/мл, то у больных с комбинированным патогенетическим вариантом дефицита железа возрастал до $48,2 \pm 20,2$ нг/мл. У больных с выраженным хроническим воспалением гепсидин значительно превышал норму, и среднее значение составило $189,7 \pm 31,1$ нг/мл.

Таким образом, полученные результаты анализа показателей обмена железа соответствуют проведенной нами стратификации больных по основным патогенетическим вариантам дефицита железа.

Среднее значение ферритина в подгруппах колебалось от $21,4 \pm 3,6$ мкг/мл у больных с «истинным» дефицитом железа до $34,9 \pm 46,2$ мкг/мл у больных с дефицитом железа на фоне хронического воспаления. Именно у этой подгруппы больных статистически значимым было повышение уровня ферритина. Закономерно, что у больных с хроническим воспалительным процессом был выше и уровень гепсидина. Если у больных с «истинным» дефицитом железа он составлял $12,4 \pm 2,3$ нг/мл, то у больных с комбинированным патогенетическим вариантом дефицита железа возрастал до $48,2 \pm 20,2$ нг/мл. У больных с выраженным хроническим воспалением гепсидин значительно повышен до $189,7 \pm 31,1$ нг/мл.

Таблица 4 – Основные показатели обмена железа в зависимости от патогенеза дефицита железа

	«Истинный» дефицит железа n=38		Комбинированный вариант дефицита железа n=44		Дефицит железа при хроническом воспалении n=39	
	M±m	Min-Max	M±m	Min-Max	M±m	Min-Max
Гемоглобин (г/л)	95,7±1,9 ¹	90,5–100,2	122,3±6,1	106,2–135,2	131±4,1	122,0–141,1
Количество больных с анемией	15 (39,5%)		7 (15,9%) ⁴		3 (7,7%) ³	
Сывороточное железо (мкмоль/л)	4,6±1,1 ¹	2,3–7,1	7,8±0,9	5,9–10,1	9,0±0,7	7,6–12,1
ОЖСС (мкмоль/л)	69,2±3,1	59,8–75,4	66,2±2,8	60,2–73,1	66,8±2,5	60,5–74,0
Насыщение трансферрина железом (%)	10,9±2,3	8,4–15,5	12,1±1,8	8,3–15,5	13,7±1,9	9,9–16,8
Трансферрин (г/л)	4,1±0,3	3,3–4,8	3,6±0,4	2,8–4,5	3,8±0,3	2,9–4,4
Ферритин (мкг/мл)	11,4±0,9	12,0–29,8	64,4±2,4	57,2–70,1	349±46,2 ²	251–461
Растворимый рецептор трансферрина (мг/л)	4,5±0,09	3,9–4,6	4,4±0,2	4,1–4,5	4,1±0,1	3,9–4,2
Гепсидин (нг/мл)	12,4±2,3	9,1–17,7	48,2±20,2	10,2–81,1	189,7±31,1 ²	112,4–238,0
Количество больных с повышенным уровнем гепсидина	0		10 (22,7%)		39	39 (100%) ³

1 – достоверность разницы между 1 и 2, 3 группой $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса

2 – достоверность разницы между 3 и 1, 2 группой $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса

3 – достоверность разницы между 1 и 3 группой по критерию z, $p < 0,05$

4 – достоверность разницы между 1 и 2 группой по критерию z, $p < 0,05$

Следующим этапом нашего исследования была оценка частоты различных патогенетических вариантов дефицита железа у больных с различной тяжестью ЖД. Мы изучили частоту этих патогенетических вариантов у больных с предлатентным, латентным дефицитом железа и анемией. Распределение пациентов в зависимости от патогенетического варианта дефицита железа и тяжести ЖД представлены на рисунке 3.

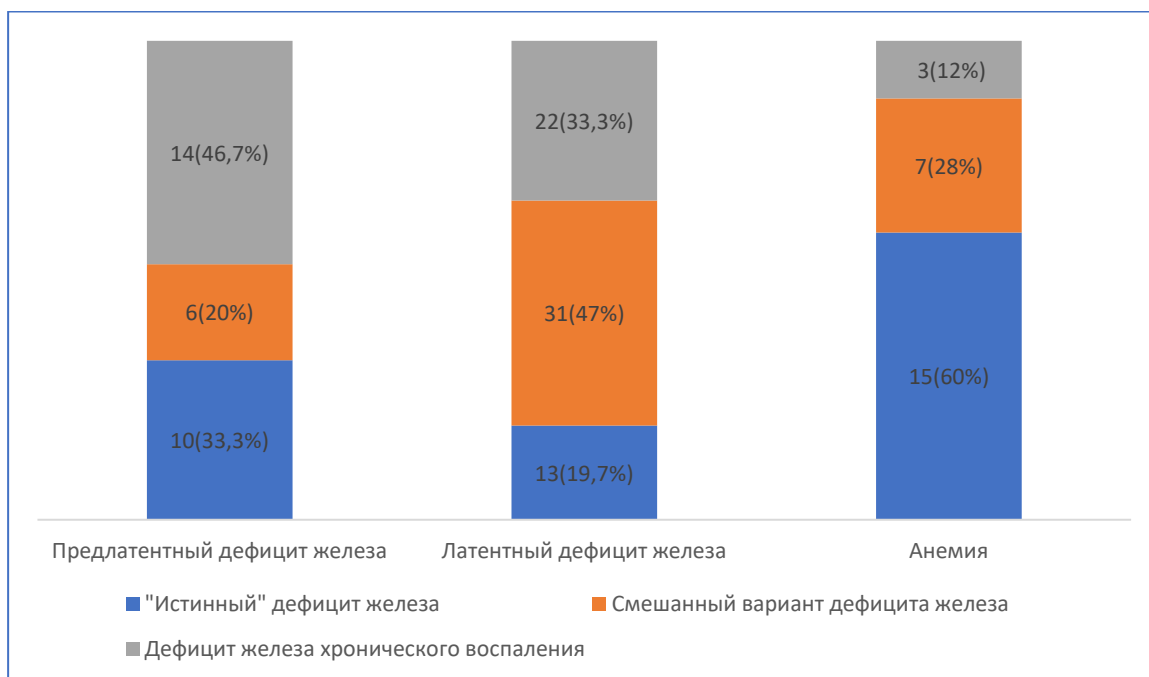


Рисунок 3 – Патогенетические варианты дефицита железа в зависимости от его выраженности

Чаще всего хроническое воспаление как причина дефицита железа встречалась у больных с предлатентным дефицитом в 46,7% (28,4–65,7%; ДИ 95%), у больных латентным дефицитом железа таких больных было 33% (22,2–45,9%; ДИ 95%). А среди больных с анемией хроническое воспаление, как причина анемии, встречалось у 12% (2,6–31,2%; ДИ95%) больных. Статистически данная тенденция была достоверна $\chi^2=7,58$ при $p=0,023$.

Комбинированный вариант дефицита железа отмечался у 20% (7,71%–38,6; ДИ95%) больных с предлатентным дефицитом, у 47% (34,6–59,7%; ДИ 95%) с латентным дефицитом и 28% (12,1–49,4%; ДИ 95%) больных с анемией. Статистическая значимость данного распределения составляла $\chi^2=7,44$; $p=0,024$; ДИ 95%).

Наличие изолированного дефицита железа отмечалось у 33,3% (17,3–52,8%; ДИ 95%) пациентов с предлатентным дефицитом железа, у 19,7% (10,9–31,3%; ДИ 95%) – с латентным дефицитом железа. У 60% (38,7–78,9%; ДИ 95%) больных с анемией такая тенденция была статистически значима $\chi^2=13,74$; $p=0,001$. Таким образом, наличие анемии чаще было связано с «изолированным» дефицитом железа, при латентном дефиците железа, чаще встречался

комбинированный вариант ЖД. Предлатентный дефицит железа чаще развивался на фоне воспалительного процесса, обусловленного НР.

Влияние эрадикации НР на обмен железа и эффективность терапии препаратами железа. Из 121 больного от предложенной эрадикации отказались 22 (18,2%) пациента. У остальных 99 (81,8%) была проведена эрадикация НР. Также в связи с наличием дефицита железа была предложена терапия препаратом «Сорбифер Дурулес» в дозировке по 1 таблетке, что эквивалентно 100 мг Fe³⁺. Терапия препаратами железа проводилась у всех больных с анемией. От приема препаратов железа отказались 38 (31,4%) больных с латентным и предлатентным ЖД, им была проведена антихеликобактерная терапия. Таким образом, 61 (50,4%) пациент получил терапию препаратами железа и антихеликобактерную терапию, у 38 (31,4%) больных была проведена антихеликобактерная терапия, на время которой они отказались от приема препаратов железа. 22 (18,2%) пациента отказались от проведения эрадикации и получали препараты железа для купирования дефицита железа. Эффективность эрадикации и приема препаратов железа оценивали через 28–36 дней по окончании эрадикации НР. По результатам повторных исследований на наличие НР, эрадикация была эффективна у 49 (80,3%) пациентов, получивших эрадикационную терапию и препараты железа, и у 25 (65,8%) больных, получивших только эрадикационную терапию. Таким образом, эффективность эрадикации составила 73,7%.

В таблице 5 представлены изменения показателей обмена железа у больных в зависимости от проводимой терапии. У больных, получивших эрадикационную терапию и препараты железа, отмечался достоверный рост показателей обмена железа. Уровень железа, НТЖ, морфологических показателей эритроцитов (MCV, MCH, MCHC, MAF), гемоглобина восстановились до нормальных значений. Среднее значение ферритина достоверно не изменилось, наблюдалась разнонаправленная динамика этого показателя. В результате проведенной терапии нормализовался уровень гепсидина.

У пациентов, получивших только антихеликобактерную терапию, отмечалась схожая динамика показателей обмена железа, Изменения большинства показателей были статистически значимы.

У больных, получивших только терапию препаратом «Сорбифер Дурулес», отмечалась положительная динамика показателей метаболизма железа, но изменения данных показателей не были статистически значимыми.

На основании полученных результатов исследования метаболизма железа после проведения терапии была оценена эффективность лечения дефицита железа. Эффективность терапии препаратом железа «Сорбифер Дурулес» оценивали по восстановлению уровня гемоглобина для больных с анемией, уровня НТЖ и морфологических характеристик

эритроцитов (MCV, MCH, MCHC, MAF) – для больных с латентным и предлатентным дефицитом.

У пациентов, получивших препараты железа и эрадикацию НР, купирование признаков ЖД отмечалось у 54 (88,5%) человек, только эрадикационную терапию – у 24 (63,2%), а на фоне терапии препаратом «Сорбифер Дурулес» – у 13 (59%) больных. Статистическая значимость такого распределения по критерию $\chi^2=11,8$, $p=0,003$.

Таблица 5 – Влияние эрадикации НР и лечения препаратами железа на показатели обмена железа

	Больные, получившие эрадикационную терапию + препараты железа (n=61)		Больные, получившие только эрадикационную терапию (n=38)		Больные, отказавшиеся от эрадикации и получившие препараты железа (n=22)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,8±2,1	17,4±1,7 ¹	8,4±2,3	15,5±3,2 ¹	8,7±1,9	14,1±4,1
Насыщение трансферрина железом (%)	12,1±1,9	26,4±1,3 ¹	13,3±2,2	20,5±2,7 ¹	13,7±1,7	18,4±3,7
Ферритин (мкг/мл)	127,4±63,1	108,4±10,8	173,2±78,1	145,1±10,2	184,1±84,5	176,3±23,6
Гепсидин (нг/мл)	76,3±45,1	12,4±4,6 ¹	81,4±41,5	18,1±4,1 ¹	87,3±37,8	57,2±27,1
Гемоглобин (г/л)	11,1±2,3	13,6±1,2 ¹	12,6±1,1	13,5±1,0 ¹	13,2±0,9	13,1±0,6
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,2±0,2	4,3±0,3	4,1±0,3	4,2±0,5	4,4±0,1	4,3±0,08

1-достоверность разницы по парному критерию Стьюдента, $p<0,05$

Наибольшая эффективность отмечалась при одновременном проведении эрадикации НР и приеме препаратов железа. Эффективность лечения анемии составила 88%, латентного дефицита железа 88,2%, предлатентного дефицита железа 100%. При проведении только эрадикационной терапии эффективность лечения латентного железodefицита составляла 60%, а предлатентного дефицита железа 69,2%. При назначении только препаратов железа показатели ЖД были купированы у 57% больных с латентным железodefицитом и 60% с предлатентным дефицитом железа. Таким образом, в результате проведенной терапии из 25 больных с анемией лечение было эффективно у 22 (88%), из 66 пациентов с латентным дефицитом железа показатели нормализовались у 49 (74,2%) человек, и у 18 (60%) из 30 больных с предлатентным ЖД. Во всей группе больных терапия ЖД была эффективна у 91 (75,2%) и неэффективна у 30 (24,8%), достоверность разницы по $\chi^2=65,2$, $p<0,0001$.

У больных, получивших эрадикационную терапию и Сорбифер Дурулес, эффективность терапии ЖД при успешной эрадикации составляла 95,9% (у 47 из 49 больных), при неэффективности эрадикации – 50% (у 6 из 12 больных). У больных, получивших лишь эрадикационную терапию, при ее успешности, эффективность терапии ЖД составила 96% (у 24 из 25 больных), при неэффективной эрадикации ЖД был купирован у 8,3% (1 из 12 больных).

Таким образом, при эффективности эрадикации дефицит железа был купирован у подавляющего большинства больных – 71 (96%), при неэффективной эрадикации ЖД был купирован всего у 7 (28%) больных. Достоверность разницы по $\chi^2=51,5$; $p<0,0001$.

Следовательно, эффективность лечения дефицита железа в значительной степени зависит от эффективности эрадикации НР. Была проанализирована эффективность ЖД у больных с различным патогенетическим вариантом дефицита железа.

При изолированном варианте дефицита железа эффективность терапии составляла 97,4%, у больных с комбинированным вариантом дефицита железа – 68%, а при ЖД, развивающемся при хроническом воспалении, – 61,5%. Статистическая значимость такого распределения составляла $\chi^2=15,1$; $p=0,0005$.

Проведенное сравнение эффективности терапии препаратами железа в подгруппах больных с успешной эрадикацией НР и в зависимости от патогенетического варианта дефицита железа показало, что купирование воспалительного синдрома при эрадикации НР, является одним из важных факторов успешного лечения дефицита железа.

Одним из показателей воспалительного синдрома, связанного с обменом железа, является гепсидин. У больных после успешной эрадикации он снизился, в среднем составлял $24,5\pm 2,4$ нг/мл, а при отсутствии эффективной эрадикации уровень гепсидина составлял $140,4\pm 32,1$ нг/мл ($p<0,05$). Он достоверно не менялся у больных, которые получали терапию только препаратами железа, и составлял по завершению терапии $57,2\pm 27,1$ нг/мл. Для установления взаимосвязи эффективности терапии ЖД и уровня гепсидина после терапии был проведен ROC анализ, который показал тесную взаимосвязь между уровнем гепсидина и эффективностью лечения препаратами железа $AUC_{\text{roc}}=0,870$ (0,789–0,928; 95% ДИ), $p<0,001$ (рисунок 4). По данным ROC анализа, критическим значением для признания неэффективности применения препаратов железа было увеличение уровня гепсидина более 70 нг/мл. Такой уровень гепсидина отмечался у 27 из 30 больных с неэффективной терапией и у 4 из 91 больного с успешной терапией дефицита железа. Отношение правдоподобия отрицательного результата терапии препаратами железа при уровне гепсидина выше 70 нг/мл составляло 20,5 (7,8–53,8; ДИ 95%), положительное предсказательное значение 87,1% (71,9–94,6%; ДИ 95%), отрицательное предсказательное значение 96,6% (90,8–98,3%; ДИ 95%).

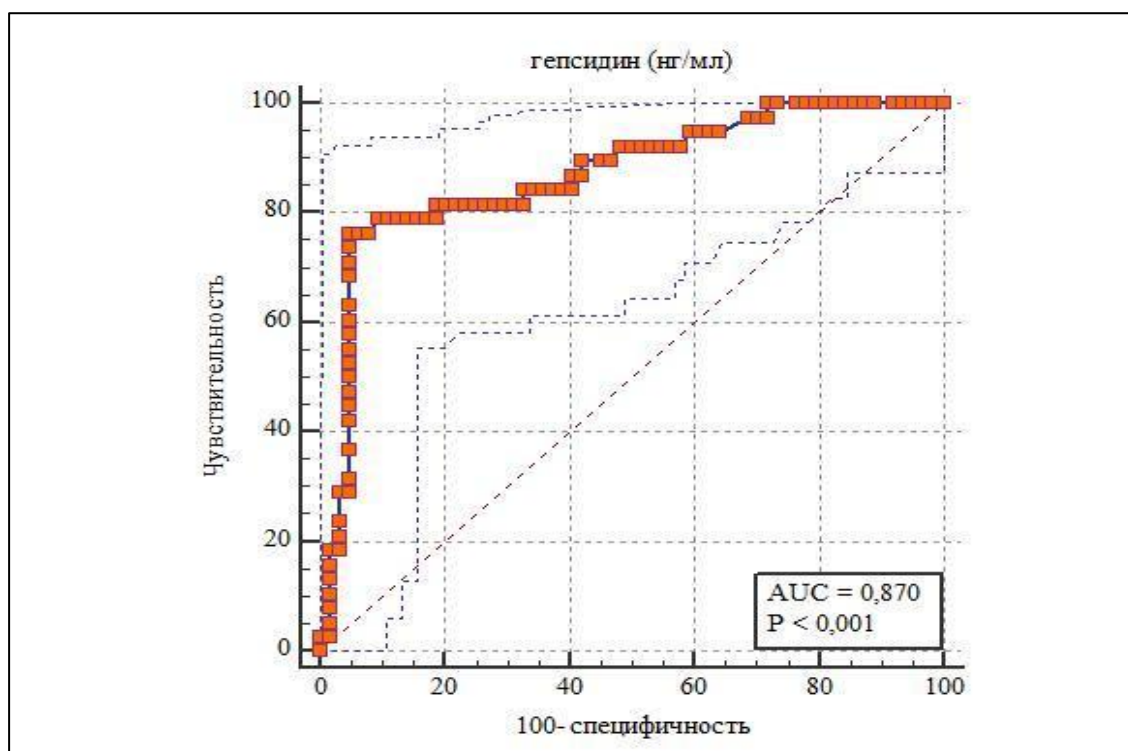


Рисунок 4 – Взаимосвязь между уровнем гепсидина и эффективностью терапии ЖД.

В период проводимой терапии у 19 (15,7%) пациентов возникли несерьезные нежелательные реакции легкой степени, которые не повлияли на результаты лечения. Таким образом, эффективность терапии дефицита железа определялась успешностью эрадикации НР и купированием воспалительного синдрома, который, в свою очередь, приводит к повышению белков воспалительной реакции, в частности гепсидина. Гепсидин регулирует всасывание и обмен железа, и его повышение снижает эффективность препаратов железа.

Алгоритм диагностики и лечения дефицита железа у больных НР. На основании полученных данных возможно предложить следующий алгоритм:

ШАГ 1. Диагностика дефицита железа - диагностика дефицита железа должна включать общий анализ крови, определение НТЖ, ферритина и гепсидина.

ШАГ 2. Терапия дефицита железа

- При наличии анемии всем больным показана эрадикация НР и терапия препаратами железа.
- При наличии предлатентного и латентного дефицита железа на фоне повышенного уровня гепсидина всем больным показана эрадикация. Назначение препаратов железа возможно одновременно с эрадикационной терапией или после окончания эрадикации, при сохраняющемся дефиците железа.

- При наличии предлатентного и латентного дефицита железа на фоне нормального уровня гепсидина и назначения препаратов железа, эрадикацию НР можно отложить при отсутствии абсолютных показаний к эрадикации и/или отказе больного от эрадикации.

ШАГ 3. Оценка результатов терапии - при отсутствии эффективной эрадикации НР, повторная эрадикация с использованием альтернативных схем.

- При сохраняющемся дефиците железа у больных с положительным эффектом эрадикации, курс терапии препаратами железа.

- При сохраняющемся дефиците железа у больных с неэффективной эрадикацией или при отказе от эрадикации проведение эрадикации альтернативными схемами или повторный курс лечения препаратами железа.

Выводы

1. У 19,9% (16,8–23,3; ДИ 95%) больных с инфекцией *Helicobacter pylori* развивается дефицит железа. У 4,95% (3,36–7,0; ДИ 95%) отмечается предлатентный дефицит железа, у 10,9% (8,5–13,7; 95% ДИ) – латентный дефицит железа, у 4,12% (2,7–6,02; 95% ДИ) больных – анемия. У 53% больных развитие дефицита железа сопровождается симптомами сидеропении.

2. Развитие дефицита железа у больных, инфицированных *Helicobacter pylori* в 32,2% случаев происходит на фоне повышения железорегулирующего белка гепсидина. Между уровнем гепсидина и уровнем железа отмечается обратная корреляционная зависимость ($r=-0,595$; $-0,467-701$ 95% ДИ).

3. В патогенезе развития дефицита железа ведущую роль играет нарушение метаболизма железа под влиянием гепсидина, что приводит к развитию дефицита железа хронического воспаления в 32,2% случаев ЖД. В 31,4% развивается «истинный» вариант, а в 36,4% – «комбинированный» патогенетический вариант дефицита железа.

4. Необходимым компонентом эффективной терапии дефицита железа у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, является успешная эрадикация, при которой эффективность терапии составляет 96% против 28% ($\chi^2 = 51,0$; $p < 0,001$) при отрицательных результатах эрадикации. Эффективность применения препаратов железа без проведения эрадикационной терапии составляет 59% (20,8; $p < 0,001$).

5. При эффективной эрадикации *Helicobacter pylori* отмечалось снижение уровня гепсидина до $24,5 \pm 2,4$ нг/мл против $140,4 \pm 32,1$ нг/мл при отсутствии эффективности эрадикации ($p < 0,05$). Между уровнем гепсидина после терапии и эффективностью лечения препаратами железа отмечалась тесная взаимосвязь $AUC_{roc} = 0,870$ (0,789–0,928; 95% ДИ), $p < 0,001$. Уровень гепсидина более 70 нг/мл имеет для отрицательного результата терапии препаратами железа положительное предсказательное значение 87,1% (71,9–94,6%; ДИ 95%) и отрицательное предсказательное значение 96,6% (90,8–98,3%; ДИ 95%).

Практические рекомендации

1. Больным, инфицированным *Helicobacter pylori*, в план обследования необходимо включать определение параметров метаболизма железа, в том числе определение уровня гепсидина в крови.

2. При выявлении признаков дефицита железа у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, необходимо проведение эрадикационной терапии.

3. Успешная эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* может привести к восстановлению показателей обмена железа без дополнительного назначения препаратов железа, что позволяет отложить назначение препаратов железа у больных с ЛДЖ до окончания

эрадикации и решить вопрос о необходимости их назначения после повторного исследования показателей обмена железа.

4. Не рекомендуется проведение терапии дефицита железа у больных с *Helicobacter pylori* только препаратами железа без эрадикации НР в связи с низкой эффективностью такой терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шулятьева Н. В., Дроздов В. Н., Сереброва С. Ю., Стародубцев А. К., Ших Е. В. «Значение инфекции *H. pylori* в развитии дефицита железа» // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. 2018;154(6): С.105–110.

2. Е.Э. Осипян, В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, **Н.В. Шулятьева**, Е.В. Ших «Роль гепсидина в развитии дефицита железа при хронических заболеваниях и методы фармакологической коррекции анемии» // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. 2020; 83(9): С.13-19/ DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-13-19. [Scopus]

3. **Шулятьева Н. В.**, Дроздов В.Н., Ших Е.В. «Частота дефицита железа и его патогенез у больных с инфекцией *H.pylori*» // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. 2021;187(3): С.130-135. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-187-3-130-135.[Scopus]

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал
ЖД	– дефицит железа
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛДЖ	– латентный дефицит железа
DMT-1	– транспортер двухвалентных металлов-1
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>