

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Шулятьева Нина Васильевна

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Дроздов Владимир Николаевич

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1 Распространенность инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в мире и в Российской Федерации.....	10
1.2 Распространенность и клиническое значение дефицита железа и анемии.....	14
1.3 Частота дефицита железа и анемии у больных с инфекцией <i>H. pylori</i>	18
1.4 Этиология и патогенез дефицита железа и анемии у больных, инфицированных НР.....	20
1.5 Влияние эрадикации НР на дефицит железа и анемию.....	32
1.6 Лечение дефицита железа и анемии у больных, инфицированных <i>H.pylori</i>	40
Глава 2. Клиническая характеристика больных и методы исследования	45
2.1 Клиническая характеристика больных.....	45
2.2 Методы исследования.....	52
2.2.1 Клинические методы исследования.....	52
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	52
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	55
2.2.4 Эрадикационная терапия НР и лечение дефицита железа.....	62
2.2.5 Статистическая обработка результатов исследования.....	63
Глава 3. Результаты исследований	65
3.1 Показатели обмена железа у больных, инфицированных НР.....	65
3.2 Корреляционная взаимосвязь показателей обмена железа.....	67
3.3 Клинические проявления дефицита железа.....	70
3.4 Клинико-патогенетические варианты дефицита железа у больных, инфицированных НР.....	72

3.5 Влияние эрадикации НР на обмен железа и эффективность терапии препаратами железа.....	78
3.6. Клинические примеры.....	86
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	93
4.1. Полученные результаты.....	93
4.2. Предложенный алгоритм диагностики и лечения.....	97
Выводы.....	98
Практические рекомендации.....	99
Список сокращений и условных обозначений.....	100
Список литературы.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дефицит железа является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ распространенность такого проявления дефицита железа, как анемия, составляет 32,9% [75]. В Европе отмечено около 14% случаев железодефицитной анемии на 100.000 населения [157]. 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. [6].

По результатам многих эпидемиологических исследований одним из факторов риска возникновения дефицита железа является наличие *H. pylori* инфекции [70]. 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 [16, 110, 105]. 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 [26, 32, 33, 47, 86, 156].

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 на воспаление, обусловленное хеликобактерной инфекцией, на гепсидин-ферропортиновый механизм регуляции обмена железа [115]. Увеличение уровня гепсидина снижает абсорбцию железа из кишечника [108]. 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, приводя к патологии, известной как «анемия воспаления или хронического заболевания» [10, 28, 118, 132]. При этом эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня гепсидина, что повышает эффективность терапии дефицита железа в этой группе больных [126].

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 для снижения риска развития нежелательных реакций при одновременной терапии дефицита железа и эрадикации *H. pylori*.

Цель исследования

Целью исследования является разработка алгоритма 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 этиопатогенетической 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 железодефицитного 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 клинко-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*.

Основные положения, выносимые на защиту

Дефицит железа является частым осложнением инфекции *H. pylori* и может протекать как бессимптомно, так и с симптомами сидеропении, вплоть до развития анемии.

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*.

Эффективное лечение дефицита железа возможно только после купирования воспалительного синдрома и снижения повышенного уровня гепсидина при успешной эрадикации *H. pylori*.

Степень достоверности результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена достаточной выборкой больных и полнотой их клинического, инструментального и лабораторного обследования, современными методами обследования и диагностики. Полученные результаты исследования обработаны в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Использованные методы научного анализа отвечают поставленным задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Апробация работы

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

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.

Внедрение результатов исследования

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».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – «внутренние болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1–4 паспорта внутренних болезней.

Публикации

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

Объем и структура 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.

Глава 1.

Обзор литературы

1.1 Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в мире и в Российской Федерации

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из наиболее распространенных патогенных бактерий человека и ведущим фактором агрессии в патогенезе кислотозависимых заболеваний. Клиническая и социально-экономическая значимость хеликобактер-ассоциированных заболеваний определяют актуальность проблемы диагностики и эрадикации данной патогенной бактерии [100]. Опубликованный в 2017 г. крупный метаанализ распространенности НР продемонстрировал, что в России она оценивается на уровне 78,5% (67,1–89,9%; 95% ДИ). Данный показатель превышает таковой в регионах с наибольшей распространенностью НР, которыми названы Африка (70,1%, 62,6–77,6%; 95% ДИ), Южная Америка 69,4%, (63,9–74,9%; 95% ДИ) и Западная Азия 66,6%, (56,1–77%; 95% ДИ). Регионами с самой низкой распространенностью НР оказались Океания 24,4%, (18,5–30,4%; 95% ДИ), Западная Европа 34,3% (31,3–37,2%; 95% ДИ) и Северная Америка 37,1% (32,3–41,9%; 95% ДИ). Было отмечено, что распространенность НР у коренного населения США и Австралии значительно выше, чем в популяции в целом. Так, в США общая оценка распространенности НР у населения составила 35,6% (30–41,1%; 95% ДИ), у коренного населения Аляски – 74,8% (72,9–76,7%; 95% ДИ). В Австралии при общей распространенности НР 24,6% (7,2–32,1%; 95% ДИ) у коренного населения в сельской западной Австралии она была 76% (72,3–79,6%; 95% ДИ). Странами с наивысшим бременем НР названы Нигерия 87,7% (83,1–92,2%; 95% ДИ), Португалия 86,4%, (84,9–87,9; 95% ДИ), Эстония 82,5% (75,1–90%; 95% ДИ), Казахстан 79,5% (74,9–84,2%; 95% ДИ) и Пакистан 81% (75,6–

86,4%; 95% ДИ). Странами с наименьшей распространенностью НР были Швейцария 18,9% (13,1–24,7%; 95% ДИ), Дания 22,1% (17,8–26,5%; 95% ДИ), Новая Зеландия 24% (21,4–26,5%; 95% ДИ), Австралия и Швеция 26,2% (18,3–34,1%; 95% ДИ) [68]. Эти различия, вероятно, отражают уровень урбанизации, санитарии, доступа к чистой воде и социально-экономического статуса. Вместе с тем, стоит отметить, что в исследованиях использовались разные методы диагностики НР с различной чувствительностью и специфичностью, что может повлиять на точность межрегионального сравнения. В значительной доле исследований применялся серологический тест (IgG), как относительно простой, неинвазивный и удобный метод скрининга больших популяций. При использовании серологического теста следует учитывать, что он не позволяет отличить текущее инфицирование от факта наличия инфекции в прошлом. Кроме того, серологический тест может быть использован только после локальной валидации [100]. Эпидемиологические исследования в России немногочисленны, но все они выявляют высокую распространенность НР. Два исследования, проведенные в 2010 в Москве, продемонстрировали инфицирование хеликобактерной инфекцией от 60,7% до 88% населения. В первом исследовании использовался ¹³C-УДТ (¹³C-уреазный дыхательный тест), в нем приняли участие 300 респондентов эпидемиологического исследования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Во втором представлены данные 863 работающих жителей Москвы, проходивших диспансеризацию. Диагностика НР проводилась с помощью серологического теста. Доля инфицированных нарастала с возрастом с 78% в возрасте до 30 лет до 97% у людей старше 60 лет. Факторами риска инфицирования были возраст, недостаточное образование, плохие жилищные условия (проживание в общежитии или в коммунальной квартире), отсутствие канализации, контакт со сточными водами. Исследования, проведенные в Новосибирске, не выявили динамики распространенности за 10-летний период наблюдения: в 1995 г. инфекция была выявлена у 86,8% обследованных, в 2005 г. – у 87,5%. Однако представленные в 2015 г. данные, свидетельствуют о снижении распространенности НР в Новосибирске до 70,8% в возрастной группе

25–64 года, при этом она были существенно ниже у подростков (55,4%) и у детей 5–14 лет (43%) [87]. Важно отметить, что в России эпидемиологическая карта хеликобактерной инфекции не составлена. Исследования проведены с помощью серологического скрининга в отдельных регионах [87, 124, 161]. Данные о распространенности *H. pylori* среди взрослого населения различных регионов России подтверждают неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию с уровнем инфицирования. Несколько отечественных работ включены в международные эпидемиологические исследования «MONICA» и «НАPIEE». Данные, представленные Курилович С. А. и соавторами на основании анализа серологических маркеров хеликобактерной инфекции более чем у 1000 человек, свидетельствуют о высокой инфицированности населения Сибири (75–85 %) [87]. Не менее крупное исследование с использованием методики определения антител в крови и гистологической оценкой гастробиоптатов на инфекцию *H. pylori* было проведено в Санкт-Петербурге Саблиным О. А. и соавторами. Среди 918 обследованных волонтеров антитела выявлены у 76,7 %, но при этом морфологически *H. pylori*-ассоциированный поверхностный гастрит выявлен лишь у половины (из 263 лиц, обследованных всеми методами верификации хеликобактерной инфекции) [124]. В другом исследовании среди обследованных 4181 пациента с диспепсическими жалобами, инфицированность *H. pylori* составила 50%. Среди инфицированных доминировала высокая степень обсемененности [161]. В исследовании Бордина и соавторов частота выявления НР в Москве составила 49,8%, в Казани – 67%. В качестве одной из возможных причин этого значимого отличия могут рассматриваться социально-бытовые условия. Оказалось, что в Москве 28,5% обследованных проживают в семьях из 4 и более человек на одной жилплощади, тогда как в Казани этот показатель составил 42,6% ($\chi^2 = 5,91$; разница статистически значима). Было отмечено, что в Казани у проживающих в семьях по 4 и более человек НР-позитивны 70% обследованных, а у проживающих в семьях до 3 человек – 64,8% ($\chi^2 = 0,28$; разница статистически не значима). Вместе с тем, нельзя исключить и другие факторы, в частности, влияние разных методов обработки питьевой воды, этнические особенности,

которые в исследованиях не учитывались [17]. Факторами риска *H. pylori* в развитых странах принято считать старший возраст, мужской пол, низкий социально-экономический уровень, низкий уровень образования. В связи с тесным контактом медицинского персонала с инфицированными пациентами и их контаминированными биологическими образцами, работа в лечебных учреждениях также причислена к факторам риска хеликобактерной инфекции [120, 103, 77]. Несмотря на отсутствие репрезентативных данных об инфицированности медицинского персонала, единичные эпидемиологические исследования показали более высокую частоту распространенности инфекции *H. pylori* среди медицинских работников, особенно среди эндоскопистов, по сравнению с общей популяцией. Интересно, что частота выявления инфекции НР в группе гастроэнтерологов составляла 52% по сравнению с 21% в группе доноров крови, сопоставимой по возрасту ($p < 0,01$). Так, метаанализ 24 исследований выявил статистически значимый риск для врачей с отношением шансов (ОШ) равным 1,6 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–2,0) по сравнению с обычным населением [120]. Частота инфицирования работников здравоохранения колебалась от 35 до 83 % и была значительно выше среди сотрудников отделений гастроэнтерологии, гемодиализа, педиатрии, хирургии и гематологии, чем среди тех, кто работал в терапии и гериатрии [103]. Особый интерес представляют данные о динамике распространенности НР с течением времени. Были проанализированы данные, полученные в 1970–1999 и 2000–2016 гг. Распространенность НР снизилась в Европе с 48,8% до 39,8%, Северной Америке – с 42,7% до 26,6% и Океании – с 26,6% до 18,7%, однако не изменилась в Азии 53,6% против 54,3%, Латинской Америке и Карибском бассейне 62,8% против 60,2% [68]. В большинстве регионов мира основным механизмом заражения НР является внутрисемейная передача [159].

1.2 Распространенность и клиническое значение дефицита железа и анемии

Дефицит железа является также как и НР актуальной проблемой здравоохранения в силу своей высокой распространенности, а также в связи с негативными последствиями как для взрослого, так и для детского организма. К железодефицитным состояниям относят железодефицитную анемию (ЖДА) и латентный дефицит железа (ЛДЖ). ЖДА считают самостоятельной нозологической формой, тогда как ЛДЖ относят к функциональным нарушениям обмена железа, предшествующим развитию железодефицитной анемии. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дефицит железа занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека. По их оценкам, примерно одна треть населения мира (32,9%) страдала от анемии в 2010 году [75]. Наиболее уязвимыми к анемии группами населения являются дети в возрасте до 5 лет (42% с анемией в 2016 году), особенно младенцы и дети до 2 лет, женщины репродуктивного возраста (39% с анемией в 2016 году) и беременные женщины (46% с анемией в 2016 году) [153, 154]. Женщины были подвержены большему, чем мужчины, риску анемии почти во всех географических регионах и в большинстве возрастных групп. Другими группами риска являются лица пожилого возраста. Распространенность анемии среди взрослых старше 50 лет увеличивается с возрастом, однако данные, подтверждающие этот факт, весьма ограничены.

Распространенность анемии также варьируется в зависимости от географического региона. В странах Африки, Южной Азии, Карибского бассейна и Океании в 2010 году отмечалась самая высокая распространенность анемии среди всех возрастных групп и обоих полов. По оценкам, для всех возрастных групп и обоих полов распространенность анемии снизилась примерно на семь процентных пунктов в период с 1990 по 2016 г (с 40% до 33%) [75]. Исследования национальной базы данных первичной медико-санитарной помощи в Италии, Бельгии, Германии и Испании выявили, что ежегодные показатели заболеваемости железодефицитной

анемией колеблются от 7,2 до 13,96 на 1000 человек в год. Более высокие показатели наблюдаются у женщин молодого и пожилого возраста, пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у беременных женщин и женщин с менометроррагиями в анамнезе, а также у пациентов, принимающих аспирин и/или антацидные препараты [157]. Глобальная стратегия ВОЗ в области режима питания на 2025 г. направлена на снижение распространенности анемии у женщин репродуктивного возраста на 50% к 2025 г. [27]. Дефицит железа (ЖД) является не только основным этиологическим фактором анемии, но и приводит у пациента к развитию большого количества разнообразных симптомов, которые часто рассматриваются врачами как проявление других заболеваний и синдромов. Клиническими симптомами дефицита железа могут быть слабость, повышенная утомляемость, невнимательность, беспокойство, забывчивость, раздражительность, утренние головные боли, обмороки, головокружения, повышенная восприимчивость к инфекциям, бледность и сухость кожи, слизистых оболочек, трещины в углах рта, стоматит, ломкость ногтей и волос, одышка (как при физических нагрузках, так и в покое), нарушение пищеварения, плохой аппетит, метеоризм, понос, запор, трудности глотания, извращение вкуса и обоняния [6].

Важнейшее значение в развитии ЖД играют различные сопутствующие патологические состояния. Железодефицитные состояния могут возникнуть вследствие недостаточного поступления железа с пищей на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта. Резкое ограничение потребления богатой железом пищи при соблюдении диеты вследствие основного гастроэнтерологического заболевания обуславливает развитие ЖДА. Хронические заболевания печени, сопровождающиеся гипопротеинемией, приводят к снижению в крови уровня трансферрина – транспортного белка, осуществляющего перенос железа в молекулу гемоглобина [94, 135]. Воспалительные заболевания кишечника, прежде всего, неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона сопровождаются развитием анемии [21, 22, 85]. Также повышенная потребность в железе возникает у детей в период роста и у женщин репродуктивного возраста по

причине менструаций и беременностей. Основными причинами развития ЖД и ЖДА являются недостаточное поступление железа, хроническая кровопотеря и нарушение всасывания. ЖДА широко распространена у детей и женщин репродуктивного возраста в развивающихся странах с распространенностью, достигающей 40% у дошкольников, около 30% у женщин репродуктивного возраста и до 38% у беременных женщин. Также в странах с высоким уровнем дохода дети и женщины, особенно беременные женщины, остаются главной категорией риска [75]. Хроническая кровопотеря и снижение всасывания железа являются наиболее частыми причинами ЖДА, дальнейшее дообследование пациента может привести к обнаружению других тяжелых хронических заболеваний. Основными состояниями, ассоциированными с пониженной абсорбцией железа, могут быть инфекция *Helicobacter pylori*, целиакия, аутоиммунный гастрит, а также воспалительные заболевания кишечника. Метаанализ Hudak L. и соавторов показал, что ЖДА часто возникает у пациентов, страдающих хеликобактерной инфекцией, а эрадикация возбудителя приводит к улучшению течения ЖДА [71].

Некоторые препараты могут влиять на всасывание железа (ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы) или способствовать потере крови (аспирин, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты). ЖД и ЖДА может развиваться после хирургических операций (желудочного шунтирования и желудочного бандажа), а также процедур в бариатрической хирургии. Эти пациенты часто страдают дефицитом железа до операции, а после дальнейших операций он может усугубляться [162]. ЖД и ЖДА часто обнаруживается у тучных пациентов, также для таких пациентов характерен высокий уровень сывороточного гепсидина и снижение всасывания железа из-за воспалительных процессов, связанных с ожирением. ЖД и ЖДА могут быть диагностированы у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и, вероятно, связаны со сниженной абсорбцией и поступлением железа. ЖД и ЖДА являются негативными прогностическими факторами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и связаны с увеличением всех причин смерти, в том числе и со

специфической сердечно-сосудистой смертностью [38]. Железодефицитные состояния у беременных развиваются при любом сроке гестации вследствие повышенного потребления и/или недостаточного поступления железа в организм, при этом баланс железа находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА. К числу ведущих причин развития ЖДА у беременных относят: дефицит железа, связанный с его утилизацией на нужды фетоплацентарного комплекса; повышенный расход железа, направленный на увеличение массы циркулирующих эритроцитов; снижение содержания железа в пище; недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (в частности, аскорбиновой кислоты и др.); осложнения беременности и экстрагенитальная патология (гепатоз, преэклампсия), при которых нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо; короткие интервалы между беременностями и родами; ранний токсикоз, препятствующий всасыванию в ЖКТ элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения; многоплодная беременность; лактация [35]. ЖД неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее. ЖДА сопровождается развитием гемической гипоксии, которая способствует активации перекисного окисления липидов и цитокинового стресса, приводит к эндогенной интоксикации. Этот механизм рассматривается как один из основных при развитии преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, перинатального поражения плода и новорожденного. ЖДА характеризуется нарушениями белкового обмена с возникновением дефицита белков в организме, что приводит к развитию отеков у беременной. При ЖДА развиваются дистрофические процессы в матке и плаценте, которые ведут к нарушению функции и формированию плацентарной недостаточности, у 10–15% отмечаются гипотония и слабость родовой деятельности. При этом развивающийся плод не получает в достаточном количестве полагающиеся ему питательные вещества и

кислород, вследствие чего возникает задержка роста плода [147]. Основными осложнениями беременности при ЖДА являются: угроза прерывания беременности (20–42%); преэклампсия (40%); преждевременная отслойка плаценты (25–35%); задержка роста плода (25%); преждевременные роды (11–42%). Роды часто осложняются кровотечениями. В послеродовом периоде могут возникать различные воспалительные осложнения (12%). Даже при скрытом дефиците железа у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и преэклампсии. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития анемии у новорожденных, отставания в психомоторном и умственном развитии детей ранних лет жизни. Клинические проявления ЖД при беременности неспецифичны, за исключением случаев тяжелой анемии. Хорошо известно, что ЖДА представляет собой важный фактор риска в отношении материнской и плодовой заболеваемости и смертности [101, 112]. В связи с этим своевременная диагностика и адекватная терапия ЖДА оказывают положительное воздействие на исходы беременности как для матери, так и для плода [19, 112].

1.3 Частота дефицита железа и анемии у больных с инфекцией *H. pylori*

В последнее время в исследованиях все чаще поднимается вопрос о взаимосвязи дефицита железа и наличия *H. pylori* инфекции. Связь между инфекцией *H. pylori* (НР) и анемией была доказана рядом эпидемиологических исследований, что позволяет классифицировать анемию как осложнение НР инфекции [70]. По данным метаанализа, отмечалась слабая, но достоверная взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и анемией с OR 1,15 (95% ДИ; 1,00–1,32) [110]. По результатам анализа 17.191 случаев, распространенность анемии составляла 5,5% (428/7,804) у больных с инфекцией *H. pylori* по сравнению с 5,2% (522/9,987) в группе с отрицательными результатами исследования на НР. Относительный риск анемии у больных с НР составлял 1,19 (OR = 1.19; 95% ДИ),

также был повышен риск развития анемии средней и тяжелой степени у больных, инфицированных НР, ОР составлял 1.39 (95% ДИ: 1.06–1.54; $p = 0.019$) [105]. Эпидемиологические исследования у детей также продемонстрировали взаимосвязь между инфекцией НР, снижением уровня ферритина и частотой ЖД [1, 30, 109]. Исследования, проводившиеся как в развитых [1, 30, 109], так и в развивающихся странах [154] показали более низкое содержание ферритина и/или более высокую частоту дефицита железа или ЖДА [25–28] у детей с положительным НР. Обзор (NHANES) показал, что 32,3% случаев железодефицитной анемии (ЖДА) и 13,6% дефицита железа (ЖД) в США могли быть связаны с инфекцией *H. pylori* [122].

Сходные результаты были получены и при изучении анемии и хеликобактериоза у детей в Турции [138]. Всего было обследовано 7000 пациентов, снижение уровня ферритина было выявлено в 13,9%. Из них у более чем 1 800, инфицированных НР, снижение ферритина составило 17% случаев.

Третье исследование, включающее около 3 000 человек, показало, что у мужчин, а также у женщин после менопаузы, инфицированных *H. pylori*, отмечался более низкий средний уровень ферритина сыворотки, чем у больных, не инфицированных НР [16].

В 1998 году в Дании был проведено исследование уровня сывороточного ферритина, гемоглобина и IgG к *H. pylori* среди 2794 взрослых. Было показано, что сывороточный уровень ферритина снижен у людей с повышенным уровнем IgG к *H. pylori*, что свидетельствует о том, что РР инфекция влияет на метаболизм железа [107].

В австралийском исследовании определяли IgG к *H. pylori*, сывороточный ферритин у 160 женщин, которые получали железо с пищей. Было выявлено, что концентрация ферритина у инфицированных женщин была значительно ниже, чем у неинфицированных женщин, несмотря на одинаковое ежедневное потребление железа [119]. В другом исследовании было показано, что у 1806 здоровых людей инфекция *H. pylori* была связана со сниженным уровнем ферритина плазмы на

17,0%. Связь между инфекцией *H. pylori* и сывороточным уровнем ферритина не варьировалась в зависимости от пола, возраста и потребления железа [16].

Также было проведено исследование 375 здоровых детей в возрасте 10–15 лет, в котором показатель распространенности *H. pylori* инфекции составил 15,5% у детей без ЖДА и 31,3% среди детей с ЖД ($p = 0,022$) [29].

В другом крупном исследовании у 937 детей распространенность *H. pylori* была выше в группе детей с анемией, гиперферритинемией и дефицитом железа и составляла 34,2%, 29,5% и 35,3% соответственно, по сравнению с 19,6% в группе детей без анемии ($p = 0,003$), 19,2% в группе без гиперферритинемии ($p = 0,005$) и 19,4% в группе детей с дефицитом железа ($p = 0,001$) [119]. Распространенность *H. pylori* в группе с ЖДА составила 44,8% по сравнению с 20,0% в группе без ЖДА ($p = 0,001$). Связь сниженного уровня железа с НР-инфекцией чаще обнаруживалась среди девочек. В следующем исследовании влияния *H. pylori* на обмен железа у 753 школьников в возрасте 6–12 лет были измерены уровни ферритина в сыворотке крови. Уровень ферритина был значительно ниже у детей с НР-инфекцией, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) [133].

1.4 Этиология и патогенез дефицита железа и анемии у больных, инфицированных НР

Для понимания роли инфекции *H. pylori* в развитии ЖДА необходимо описать процессы метаболизма железа и важные молекулы, участвующие в них. Метаболизм железа в организме – это полузакрытая система, которая критически регулируется несколькими факторами. Общее количество железа в организме составляет примерно 3–4 г. Две трети железа содержатся в пуле красных кровяных телец и перерабатываются путем их разрушения и преобразования. Только 1–2 мг железа всасываются из кишечного тракта и циркулируют в крови. Поскольку активного механизма выведения железа из организма нет, баланс железа контролируется абсорбцией [44]. Почти вся абсорбция пищевого железа происходит в двенадцатиперстной кишке. Метаболизм железа состоит из

нескольких этапов, таких как восстановление железа до состояния двухвалентного железа (Fe^{2+}), апикальный захват, внутриклеточное хранение или трансклеточный транспорт и базолатеральное высвобождение. В этих механизмах принимают участие разные группы белков. Их можно условно классифицировать на 4 функциональные группы. Ферментативную функцию выполняют ферроредуктаза и гемоксигеназа-1, транспортную – транспортер двухвалентных металлов-1 (DMT-1), липокалин-2, ферропортин-1, транспортер гемового железа, трансферрин, рецептор трансферрина1/2, Nramp-1 белок и гепестин. За хранение железа отвечают гемосидерин, ферритин и лактоферрин, а за регуляцию – IRP1/2, IRE белки, а также гепсидин.

Пищевое железо встречается в двух формах: гемовое железо (10%), получаемое из мяса и связанное с гемоглобином и миоглобином, и негемовое железо (90%), которое является ионным и выделяется из растений. Обе формы железа абсорбируются на апикальной поверхности клеток двенадцатиперстной кишки посредством разных механизмов. Негемовое железо, принимаемое с пищей, изначально присутствует в окисленной (трехвалентное Fe^{3+}) форме. Эта форма железа не является биодоступной, и перед тем, как она будет поглощена энтероцитом, ее необходимо восстановить до формы Fe^{2+} с помощью ферроредуктазы [111]. Восстановление Fe^{3+} оптимизируется за счет низкого pH в желудке. Желудочная кислота, аскорбиновая кислота и редуктазы усиливают абсорбцию железа [93]. Железо транспортируется через эпителий кишечника с помощью транспортера двухвалентных металлов-1 (DMT-1), который также транспортирует ионы других металлов [104]. Существует также подобный сидерофору путь захвата железа, опосредованный липокалином-2, который, по-видимому, вызывает врожденный иммунный ответ против бактериальной инфекции путем секвестрации железа. Однако физиологическая роль липокалина-2 полностью не выяснена. Гемовое железо усваивается лучше, чем негемовая форма. Гемовое железо всасывается в энтероциты благодаря транспортеру гемового железа, который представляет собой мембранный белок, находящийся в проксимальном отделе кишечника [82]. Гемовое железо расщепляется

гемеокиназой-1 внутри энтероцита [127]. В эпителиальной клетке кишечника железо может преобразовываться двумя путями: 1) оно может оставаться в клетке для использования или хранения, это железо выводится из организма, когда клетки кишечника слущиваются; 2) железо транспортируется в кровоток через базолатеральную мембрану энтероцита. Fe^{2+} транспортируется из базальной мембраны через ферропортин-1, после этого он окисляется до Fe^{3+} гепестином-ферментативным белком, похожим на церулоплазмин плазмы, прежде чем связываться с трансферрином плазмы. Ферропортин-1 также является предполагаемым экспортером железа в макрофаги и гепатоциты [44, 111]. Всасывание железа представлено двумя моделями. Оно повышается при дефиците железа и повышенном эритропоэзе и снижается при воспалении и восполнении запасов железа. Регуляцию абсорбции железа можно описать двумя моделями.

Модель перепрограммирования эпителия крипт

Уровень внутриклеточного железа в клетках крипт двенадцатиперстной кишки сообщается с отложениями железа в организме, что, в свою очередь, определяет количество железа, всасываемого из просвета кишечника. Клетки крипт экспрессируют рецепторы трансферрина-1/2. Эти рецепторы опосредуют клеточный захват трансферрин-связанного железа из плазмы [111, 136]. Рецептор трансферрина-1 экспрессируется повсеместно, и предполагается, что трансферрин-опосредованный захват железа имеет место в большинстве типов клеток. Несмотря на это, экспрессия рецептора трансферрина-1 ограничена в гепатоцитах, клетках крипт двенадцатиперстной кишки и эритроидных клетках, что указывает на более узкую функцию в регуляции баланса железа. IRE-белки действуют как сенсоры железа и регулируют трансляцию белков, кодирующих мРНК. Взаимодействие IRE-белков с IRP-белками 1 и 2 регулируется уровнем внутриклеточного железа. При недостатке железа IRP1 связывается IRE и в двенадцатиперстной кишке начинается синтез трансферринового рецептора, DMT-1 и ферропортина-1, благодаря чему повышается абсорбция железа с пищей. Таким образом,

повышенная активность связывания IRP вызывает снижение запасов железа в организме [111].

Модель гепсидина

Гепсидин печени представляет собой богатый цистеином пептид из 25 аминокислот. Многочисленные факторы способствуют регуляции уровня гепсидина. К этим факторам можно отнести уровень железа в печени, воспаление, гипоксию и анемию. Гепсидин регулирует скорость всасывания железа, контролируя экспрессию ферропортина-1 на базолатеральных мембранах энтероцитов. Интернализация ферропортина-1 и снижение его функции происходят после связывания гепсидина с ферропортином-1. Молекулы ферропортина-1 присутствуют также в макрофагах и в печени. Следовательно, предполагается, что высвобождение железа из клеток эпителия крипт кишечника, печени и макрофагов снижается, когда уровни гепсидина повышаются при перегрузке железом или воспалении (через IL-6). Напротив, вполне вероятно, что экспрессия ферропортина-1 и высвобождение железа повышаются при снижении уровня гепсидина, как это имеет место при ЖД, ЖДА или гипоксии [115]. Находящееся в кровотоке железо связывается с трансферрином и транспортируется к локусам его использования и хранения. В плазме можно обнаружить три формы трансферрина: апотрансферрин, не содержащий железа, монотрансферрин и диферротрансферрин. При нормальных физиологических условиях задействовано около 30–40% этих железосвязывающих пулов трансферрина. Железо, связанное с трансферрином, является наиболее важным динамическим пулом транспорта железа [42]. Связанное с трансферрином железо проникает в клетки-мишени, в основном в эритроидные, а также в иммунные и печеночные клетки в процессе рецептор-опосредованного эндоцитоза [111].

Трансферрин связывается с трансферриновым рецептором, расположенным на плазматической мембране. Сидеросомы, эндосомы, покрытые клатрином,

образуются в результате инвагинации трансферрина и комплексов рецептор-лиганд на клеточной мембране [42]. После этого сидеросомы окисляются за счет АТФ-зависимого притока протонов. Этот процесс приводит к конформационным изменениям в молекуле трансферрина и трансферринового рецептора 1 и способствует высвобождению трехвалентного железа из трансферрина. Затем, благодаря ферроредуктазе, Fe^{3+} превращается в Fe^{2+} и перемещается в цитоплазму с помощью DMT-1, в то время как трансферриновый рецептор так и остается на клеточной мембране, а трансферрин выводится обратно в кровоток [4, 111].

Большая часть железа организма расходуется на производство гемоглобина эритроном. Стареющие эритроциты фагоцитируются, благодаря чему происходит рециркуляция железа из гемоглобина. Гемоксигеназа-1 метаболизирует гем в фагоцитарных пузырьках макрофагов ретикулоэндотелиальной системы. Затем железо высвобождается в цитоплазму с помощью Nrap-1, транспортного белка, подобного DMT-1. Макрофаги также могут получать железо из других клеток, подвергшихся апоптозу, а также бактерий [44]. Железо хранится в клетке в двух формах: в виде ферритина в цитозоле и в виде гемосидерина, образующегося в результате разложения ферритина в лизосомах. Гемосидерин представляет небольшую часть запасов железа в организме. Он обнаруживается в основном в макрофагах и увеличивается при перегрузке железом [42]. Экспорт железа из макрофагов в трансферрин осуществляется главным образом ферропортином-1, тем же самым белком, экспортирующим железо, экспрессируемым в энтероцитах двенадцатиперстной кишки, а также гепатином [111].

Количество железа, необходимое для ежедневного производства 300 миллиардов эритроцитов (20–30 мг), в основном обеспечивается за счет повторного использования железа макрофагами [44]. Печень – главный орган хранения железа, в котором избыток железа хранится в виде ферритина и гемосидерина. Захват трансферрин-связанного железа печенью из плазмы опосредуется трансферриновыми рецепторами 1 и 2. В состояниях перегрузки железом трансферрин является насыщенным, а избыточное железо находится в форме железа, не связанного с трансферрином. Эта форма железа

транспортируется вместе с мембраной гепатоцитов и DMT-1 белком. Гепатоциты также могут накапливать железо в виде ферритина, комплексов гемоглобин-гаптоглобин и гем-гемопексин. Железо окисляется церулоплазмином и присоединяется к трансферрину после выхода из гепатоцитов [44, 111]. Железо также содержится на слизистых оболочках в виде лактоферрина. Помимо этих белков в клетках присутствует дополнительная фракция свободного железа в виде пула лабильного железа.

Механизмы, благодаря которым *H. pylori* инфекция способствует развитию ЖДА, остаются неясными. В нескольких исследованиях были предложены различные биологические механизмы, с помощью которых инфекция *H. pylori* может вызвать истощение запасов железа в организме больного. Можно выделить четыре возможных механизма: 1) явная или скрытая кровопотеря из-за поражения гастроуденального тракта [158]; 2) снижение всасывания железа из-за гипо- или ахлоргидрии [24]; 3) повышенное потребление железа штаммами *H. pylori* [89]; 4) секвестрация железа в слизистой оболочке желудка.

Кровопотеря из-за поражений желудочно-кишечного тракта

Кровопотеря – важная причина дефицита железа у взрослых. Каждый миллилитр потерянной крови приводит к потере примерно 0,5 мг железа. Желудочно-кишечное кровотечение является самой важной причиной железодефицита у женщин в постменопаузе и у мужчин. Менструация часто является причиной ЖДА у женщин в пременопаузе, также у них часто выявляются сопутствующие поражения желудочно-кишечного тракта [117]. ЖДА, возникающая в результате желудочно-кишечного кровотечения, является общим признаком многих желудочно-кишечных патологий. Наиболее частой причиной кровотечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта является кровотечение при язвенной болезни, на которую приходится около 50% всех случаев, с последующим развитием эзофагита и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта [144]. Инфекция *H. pylori* связана с заболеваниями

двенадцатиперстной кишки и желудка. Риск возникновения язвенной болезни в течение жизни больного *H. pylori* составляет в среднем 10–20%. Этот риск как минимум в три–четыре раза выше, чем у здоровых людей. *H. pylori* инфекция диагностируется у 90–100% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и у 60–100% пациентов с язвой желудка. Лица, инфицированные *cagA*-положительным штаммом *H. pylori*, продуцирующим цитотоксин, имеют более высокий риск развития язвенной болезни и атрофии желудка по сравнению с инфицированными *cagA*-отрицательным штаммом. Другими факторами, влияющими на риск развития язвенной болезни у инфицированных людей, являются количество продуцируемого желудочного сока, желудочная метаплазия в луковице двенадцатиперстной кишки, курение и генетические факторы (например, I группа крови и отсутствие секреторного гена) [84]. Тестирование на *H. pylori* рекомендовано всем пациентам, страдающим язвенной болезнью, осложненной кровотечением [11]. При получении положительных результатов рекомендована эрадикационная терапия, а затем оценка ее эффективности. При отсутствии эффекта проводится повторная эрадикационная терапия препаратами второй линии. Эффективность эрадикационной терапии и поддерживающей антисекреторной терапии для предотвращения повторного кровотечения была оценена в нескольких исследованиях. Мета-анализ показал, что в группах, в которых проводилась эрадикация *H. pylori*, риск повторного кровотечения был значительно ниже, даже когда оценивались пациенты после успешной эрадикационной терапии, частота повторных кровотечений у них была значительно ниже [60]. Таким образом, эффективность эрадикационной терапии должна быть подтверждена тестами. Диагностические тесты на *H. pylori* имеют низкую отрицательную прогностическую ценность в случае активного кровотечения [59]. Таким образом, первоначальные отрицательные результаты биопсии, полученные в острой стадии болезни следует оценивать с осторожностью, а во время наблюдения рекомендуется выполнять повторные тесты [11].

Карцинома желудка также является одной из важных причин желудочно-кишечных кровотечений, на которую приходится около 4–8% всех случаев [67]. Наиболее частыми типами злокачественных новообразований желудка являются аденокарцинома и MALT-лимфома. Примерно 90% опухолей желудка представляют собой аденокарциному, тогда как MALT-лимфомы желудка встречаются значительно реже (примерно 3% всех опухолей желудка). Из-за тесной связи между раком желудка и инфекцией *H. pylori* в 1994 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала *H. pylori* как канцероген класса I [72]. В канцерогенезе желудка важную роль играют генетические факторы, такие как профиль провоспалительных цитокинов, отягощенный семейный анамнез, а также факторы бактериальной вирулентности. Кроме того, предполагается, что факторы окружающей среды, такие как питание и социально-экономические условия также имеют большое значение. После инициации *H. pylori* и влияния различных факторов, хронически активный гастрит может прогрессивно переходить в атрофический гастрит и кишечную метаплазию. У некоторых людей метапластический эпителий подвергается дальнейшим геномным и фенотипическим изменениям, что приводит к дисплазии желудка и, в конечном итоге, к аденокарциноме [43]. Важно отметить, что *H. pylori* был идентифицирован как возбудитель хронического эрозивного гастрита, эрозивного эзофагита и эрозивного дуоденита [79]. Эти поражения желудочно-кишечного тракта также являются одной из важных причин скрытого желудочно-кишечного кровотечения [62].

Снижение всасывания железа вследствие гипо- или ахлоргидрии

Мальабсорбция железа – одна из наиболее важных причин ЖДА. Снижение всасывания железа может быть следствием патологии слизистой оболочки кишечника (чаще всего целиакия), нарушения секреции кислоты в желудке (включая использование ингибиторов протонной помпы), а также операций на желудке и кишечнике [62]. Важно отметить, что для всасывания в

двенадцатиперстной и тощей кишке негемовое трехвалентное железо должно восстановиться до двухвалентной формы. Кислотность желудочного сока играет важную роль в восстановлении и растворении неорганической формы железа [82]. Было показано, что трехвалентное железо нерастворимо и выпадает в осадок при рН выше 3 [39]. Таким образом, ЖДА может развиваться у пациентов с гипохлоргидрией из-за хирургического вмешательства на желудке или атрофического гастрита [45]. Атрофический гастрит характеризуется атрофией слизистой оболочки тела желудка, гипергастринемией и гипохлоргидрией [151]. Кроме того, атрофия развивается постепенно, а *H. pylori* инфекция считается этиологическим фактором развития атрофического гастрита [83]. В конечном итоге это может привести к потере желудочных желез и развитию мультифокального атрофического гастрита, который часто сопровождается кишечной метаплазией. С возрастом наблюдается неуклонное увеличение распространенности атрофии и метаплазии [41]. Как и при язвенной болезни, вероятность развития атрофического гастрита зависит от степени тяжести гастрита и характеристик бактериального штамма [83]. Течение атрофического гастрита может иметь благоприятный прогноз при долгосрочном наблюдении после эрадикации *H. pylori* [99]. Хорошо известно, что *H. pylori* инфекция вызывает снижение секреции желудочного сока независимо от наличия атрофии дна желудка при поражении тела желудка [48]. Кроме того, было продемонстрировано, что атрофический гастрит связан с обратимым снижением уровня аскорбиновой кислоты в желудочном соке, что также влияет на восстановление железа и его всасывание в кишечнике [125].

Утилизация и секвестрация свободного железа *H. pylori*

Было показано, что инфицирование *H. pylori* может стать причиной возникновения ЖДА, при отсутствии обычных предрасполагающих факторов, таких как, желудочно-кишечные кровотечения, сниженное поступление железа с пищей или мальабсорбция. Возможный механизм возникновения ЖДА в таких случаях можно объяснить конкуренцией бактерий за железо, поступающее с

пищей. Железо является важным микроэлементом для всех организмов, даже для патогенных бактерий. Железо необходимо *H. pylori* для колонизации и устойчивой жизнедеятельности в организме больного [78]. Как и в организме человека, внутри бактериальной клетки *H. pylori* также происходит регуляция и поддержание уровня железа на оптимальном уровне. Эти процессы, в частности ферментация, транспорт и хранение, происходят благодаря специализированным белкам. Предположительно, за процессы ферментации отвечают ферроредуктаза и гемоксигеназа-1 (HugZ), за процессы транспорта – белки FeoB, FecA, FecD, FecE, FcpB, CeuE, группа белков IROMP, лактоферрин-связывающий белок и сидерофор, за хранение, соответственно, отвечают всего два белка – Pfr-ферритин и HP-NAP-бактериоферритин. В основном, доступное железо в организме человека представлено комплексами с белками, такими как трансферрин и лактоферрин на поверхности слизистой оболочки. Таким образом, доступное внеклеточное железо находится на очень низком уровне. Следовательно, бактериальные патогены, такие как *H. pylori*, должны иметь некоторые механизмы, чтобы конкурировать за ограниченное внеклеточное железо для колонизации и роста [5]. В слизистой оболочке желудка железо доступно в виде лактоферрина и гемовых соединений, высвобождающихся из поврежденных тканей, а также железо из продуктов питания. Железо имеет хорошую растворимость в кислой среде, а белки эукариотических организмов, образующие комплексы с железом, обладают более низкой связывающей способностью в кислой среде желудочного сока. *H. pylori* продуцирует несколько белков, регулирующих обмен железа [3, 15, 143, 145]. Двухвалентное железо является основной формой свободного железа в желудочной среде, а *H. pylori* благодаря наличию белка FeoB захватывает этот ион [148]. Получение железа, опосредованное FeoB, имеет большое значение для *H. pylori*. Было показано, что изогенные мутантные штаммы *H. pylori*, лишенные FeoB не могли колонизировать слизистую желудка мышей [148]. Кроме того, *H. pylori* также имеет различные транспортные системы для трехвалентного железа [145, 146]. Поскольку трехвалентное железо нерастворимо, для его транспорта необходимы рецепторы внешней мембраны. *H. pylori* имеет три копии рецептора

внешней мембраны цитрата железа (FecA) и три копии рецептора внешней мембраны FgpV [3, 15, 143, 145]. Имеются две копии периплазматического связывающего белка SeuE и, наконец, одна пермеаза внутренней мембраны (FecD), а также АТФ-связывающий белок (FecE). Система транспортера ABC транспортирует железо из периплазмы в цитоплазму [148]. Впоследствии специфические белки рецепторов внешней мембраны связывают железо. Было высказано предположение, что белки внешней мембраны IROMPs, участвуют в связывании и поглощении гема *H. pylori* [117]. Когда гем находится в цитоплазме, он может использоваться белком гемоксигеназой. Гемоксигеназа катализирует зависимую от NADPH-редуктазы деградацию гема до биливердина, которая является лимитирующей стадией, ведущей к высвобождению железа и монооксида углерода. Некоторые исследователи идентифицировали гемоксигеназу HugZ, как отвечающую за утилизацию гемового железа у *H. pylori* [63]. Помимо этого, обычной системой получения железа, присутствующей у многих патогенов, является секреция высокоафинных низкомолекулярных хелаторов железа, которые называются сидерофорами. Эти хелаторы способны выделять железо из трансферрина или лактоферрина [113, 150]. Кроме того, были описаны еще два белка, отвечающие за хранение железа в клетке *H. pylori* – Pfr-ферритин и HP-NAP-бактериоферритин. Pfr-ферритин служит внутриклеточным запасом железа и защищает *H. pylori* от токсических свойств железа и окислительного стресса, опосредованного свободным железом [13, 14, 46, 52, 149]. Также железосвязывающий Pfr-ферритин может быть использован для поддержания роста при ограниченном содержании железа в питательной среде [149]. HP-NAP-бактериоферритин был выделен из нейтрофильных гранулоцитов как иммунодоминантный белок *in vitro* [49]. Было продемонстрировано, что он опосредует адгезию *H. pylori* к муцину [114]. Кроме того, предполагается, что лактоферрин-связывающий белок является высокоспецифичным в отношении человеческого лактоферрина при инфекции *H. pylori* [30]. На основании этих механизмов можно предположить, что *H. pylori* утилизирует железо хозяина, а также использует и хранит его для колонизации и роста.

Изменение молекулярных механизмов метаболизма железа

H. pylori может влиять на изменение молекулярных механизмов, которые играют роль в метаболизме железа. Гепсидин — это белок, который секретируется в кровь и взаимодействует с ворсинчатыми энтероцитами, регулируя скорость всасывания железа и контролируя экспрессию ферропортина-1. Когда гепсидин повышен, высвобождение железа из энтероцитов снижается. Анемия при хроническом воспалении частично опосредована стимуляцией гепсидина цитокинами [88]. Сообщалось, что гепсидин повышен у пациентов, инфицированных *H. pylori*, действуя как маркер острой фазы в ответ на воспаление в слизистой оболочке желудка и приводя к патологии, известной как «анемия воспаления или хронического заболевания» [10, 28, 132]. Также было показано, что прогепсидин, предшественник гепсидина, повышается при *H. pylori* инфекции и снижается после ее эрадикации [118]. Гемоксигеназа-1 — это фермент, ответственный за деградацию гема в энтероцитах хозяина. *H. pylori* может влиять на уровень гемоксигеназы-1. Было обнаружено, что активность гемоксигеназы-1 подавляется в эпителиальных клетках желудка пациентов, инфицированных *cagA*-положительным штаммом *H. pylori*, но не у пациентов, инфицированных *cagA*-отрицательным штаммом *H. pylori* [61]. Рецепторы трансферрина 1 и 2 на клеточной поверхности опосредуют поглощение клетками трансферрин-связанного железа из плазмы [93]. Таким образом, можно предположить, что *H. pylori* может влиять на метаболизм железа в организме человека и его регуляцию.

Хотя было показано, что *H. pylori* инфекция тесно связана с ЖДА, только у небольшой части пациентов с гастритом, вызванным *H. pylori*, развивается ЖДА. Главный вопрос заключается в том, почему ЖДА развивается лишь у небольшой части пациентов с *H. pylori*-гастритом, и что отличает этих пациентов. Характер гастрита, связанного с *H. pylori*, является важным предиктором результатов инфекции и определяет различные эффекты бактерий на функции желудка.

Эксперты Сиднейской системы предположили, что у большинства людей, инфицированных *H. pylori*, развивается более выраженное воспаление в антральном отделе, по сравнению с телом желудка при отсутствии атрофии [25]. Связь между хроническим гастритом и секрецией желудочного сока строго зависит от топографии воспаления желудка [137]. Было продемонстрировано, что гастрит слизистой оболочки тела желудка приводит к снижению секреции кислоты с последующим повышением внутрижелудочного pH [53]. Степень воспаления также важна с точки зрения клинических исходов. Кроме того, *cagA*-положительные штаммы *H. pylori* или штаммы, имеющие вакуолизирующий цитотоксин А (*vacA*), обладающие высокой вирулентностью, играют большую роль в развитии и прогрессировании ЖД у пациентов, по сравнению с менее вирулентными штаммами [36, 55]. Например, Bausoy и соавторы сообщили, что *cagA*-положительные штаммы были связаны с большим снижением уровня аскорбиновой кислоты в желудочном соке по сравнению с *cagA*-отрицательными штаммами [12]. Tan и соавторы сообщили, что *cagA* и *vacA* способствуют усвоению железа из клеток эпителия желудка совместно. *VacA* вызывает нарушение апикальной локализации рецепторов трансферрина. *CagA* изменяет интернализацию и внутриклеточный транспорт рецепторов трансферрина. Эти патогенные факторы выделяют железо из голотрансферрина хозяина и поддерживают колонизацию бактерии на поверхности эпителиальных клеток желудка [141]. Более того, Cardenas и соавторы обнаружили, что у пациентов, инфицированных *cagA*-положительными штаммами, уровень ферритина после эрадикационной терапии повышался не так значительно, как у пациентов с *cagA*-отрицательными штаммами [26].

1.5 Влияние эрадикации НР на дефицит железа и анемию

ЖДА, связанная с *H. pylori*, может разрешаться после эрадикации *H. pylori* [78]. В некоторых случаях у пациентов с ЖДА, инфицированных *H. pylori*, нормальный уровень гемоглобина в сыворотке может быть достигнут после

эрадикации *H. pylori* даже без назначения терапии железом. Выше было описано несколько механизмов для объяснения взаимосвязи между гастритом, вызванным *H. pylori*, и ЖДА. К ним относятся желудочно-кишечное кровотечение, конкуренция *H. pylori* за пищевое железо, секвестрация железа в слизистой оболочке, повышенное рН в желудке, а также воспаление. Однако ЖДА развивается не у всех пациентов с *H. pylori*.

В исследовании Sarmaz [126] и соавторов сравнивался уровень гепсидина в сыворотке пациентов до эрадикационной терапии и после. Целью данного исследования была оценка эффективности четырехкомпонентной эрадикационной терапии с препаратами висмута в качестве терапии первой линии для эрадикации *H. pylori* у пациентов с ЖДА неясной этиологии. В ходе данного исследования были проанализированы уровни гепсидина-25, железа, ферритина, а также ОЖСС у пациентов до и после эрадикационной терапии, чтобы понять играет ли роль эрадикация *H. pylori* в разрешении ЖДА у данной группы пациентов. В исследование были включены 79 пациентов с ЖДА и *H. pylori*-инфекцией, подтвержденной эндоскопическим исследованием. В исследование не были включены пациенты младше 18 лет, беременные или кормящие, пациенты с злокачественными новообразованиями, с аллергией на рабепрозол, амоксициллин, тетрациклин, цитрат висмута, метронидазол. Важно отметить, что в исследование не были включены и пациенты, которые получали антибиотики в течении четырех недель до проведения исследования, а также пациенты с ранее проведенной эрадикационной терапией. Кроме того, до исследования не были допущены пациенты, получающие или получавшие в течение четырех недель до проведения исследования ингибиторы протонной помпы или H₂-блокаторы. В исследование также не были включены пациенты, имеющие в анамнезе тяжелые системные заболевания и предшествующие хирургические операции на желудке и кишечнике.

Все пациенты прошли эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У каждого пациента было взято пять биопсий из разных отделов желудка (две из антрального отдела, одна из углового отдела и две из тела желудка). Гистологически гастрит, вызванный *H. pylori*, был

идентифицирован путем окрашивания гематоксилином-эозином образцов, полученных из антрального отдела и тела желудка. В исследование были включены только случаи инфекции *H. pylori*, подтвержденные гистопатологическим исследованием. Пациенты были рандомизированы случайным образом.

Всем пациентам с подтвержденной *H. pylori*-инфекцией была назначена эрадикационная терапия, включающая пантопразол (40 мг два раза в день), субцитрат висмута (120 мг четыре раза в день), тетрациклин (500 мг четыре раза в день) и метронидазол (500 мг три раза в день) в течение 14 дней. Через 6 недель после завершения эрадикационной терапии был проведен анализ на антиген *H. pylori*, и отрицательный результат рассматривался как успешная эрадикация *H. pylori*-инфекции. В течение 6 недель до уреазного дыхательного теста пациенты не получали ИПП, субцитрат висмута, H_2 -блокаторы или антибиотики. У всех пациентов были взяты образцы крови на исходном этапе и через 1 месяц после эрадикационной терапии для измерения уровня гемоглобина, гематокрита, железа, ферритина, трансферрина и гепсидина-25, а также ОЖСС. ЖДА определялась при уровне сывороточного ферритина <20 мкг/л, а также MCV и уровне гемоглобина ниже контрольного значения, соответствующего возрасту и полу. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие, а исследование проводилось строго по правилам GCP.

В распределении по возрасту и полу между группами не было существенной разницы. Группы были сопоставимы по степени воспаления, активности *H. pylori*, а также по показателю курения. Средние значения ИМТ также были сопоставимы между группами. Однако процент пациентов без кишечной метаплазии был значительно выше в группе с успешной эрадикацией по сравнению с группой, в которой эрадикация не привела к отрицательным результатам теста на *H. pylori* ($p < 0,001$). В группе с успешной эрадикацией показатели MCV ($p = 0,043$), сывороточного гепсидина ($p = 0,012$) и уровня железа ($p = 0,049$) были значительно выше, чем в группе, в которой эрадикация не принесла результата. Опять же, ОЖСС была значительно ниже в группе с успешной эрадикацией по сравнению со второй группой ($p = 0,05$). Уровни гепсидина в сыворотке и значения ОЖСС,

полученные после эрадикационной терапии, были значительно ниже, чем полученные на исходном этапе в группе с успешной эрадикацией ($p < 0,001$). Кроме того, значения сывороточного железа, ферритина, Hb, MCV и насыщения трансферрина, полученные после лечения, были значительно выше, чем значения, полученные на исходном этапе в группе успешной эрадикации ($p < 0,001$). В группе безуспешной эрадикации уровни трансферрина сыворотки, полученные на исходном этапе, были значительно ниже, чем уровни, полученные после лечения ($p = 0,046$). Достоверных различий по другим параметрам ЖДА и уровню гепсидина в сыворотке в группе безуспешной эрадикации не было. Средняя скорость снижения уровня гепсидина в сыворотке и значения ОЖСС после эрадикационной терапии была значительно выше в группе успешной эрадикации по сравнению с группой безуспешной эрадикации ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно). Средняя скорость повышения уровней сывороточного железа, ферритина, MVC и насыщения трансферрина после эрадикационной терапии была значительно выше в группе успешной эрадикации по сравнению с группой безуспешной эрадикации. Данное исследование показало, что подтвержденное наличие *H. pylori*-инфекции у пациентов коррелирует с повышением уровней ОЖСС и гепсидина. Также в исследовании было показано, что успешная эрадикационная терапия приводит к повышению уровней свободного железа, ферритина, гемоглобина, трансферрина, нормализации MCV. Кроме того, успешная эрадикация приводила к снижению уровней гепсидина и ОЖСС от исходного уровня до эрадикационной терапии.

Подобные исследования также проводили и среди детей. Самым ранним исследованием было рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое проводилось в Южной Корее среди 43 детей младшего и подросткового возраста с ЖДА [31]. Из них 22 пациента с подтвержденной инфекцией *H. pylori* были случайным образом распределены в одну из трех групп лечения: восемь получали пероральный сульфат железа и двухнедельный курс тройной эрадикационной терапии, семь – плацебо вместо железа и двухнедельный курс эрадикационной терапии, последние семь получали сульфат железа перорально и

двухнедельный курс плацебо вместо эрадикационной терапии. Через 8 недель после окончания двухнедельной эрадикационной терапии у детей первых двух групп (получавших эрадикационную терапию), наблюдалось значительное повышение уровня гемоглобина, по сравнению с третьей группой, получавшей только препараты железа. Похожее исследование было проведено и среди 21 девочки подросткового возраста с ЖДА, резистентной к пероральной терапии железом. Им была выполнена гастродуоденальная эндоскопия [33]. Из них 13 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* прошли двухнедельный курс тройной эрадикационной терапии и 6-недельный курс перорального сульфата железа. После эрадикации *H. pylori* средние уровни Hb и ферритина значительно увеличились. Дополнительное исследование было проведено среди 22 детей с ЖДА. Пациентам также была выполнена гастродуоденальная эндоскопия [32]. Из них 12 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* получали двухнедельный курс тройной эрадикационной терапии без добавления железа, а 10 пациентов с отрицательной реакцией на *H. pylori* получали перорально сульфат железа в течение 10 недель. Через 8 недель после окончания 2-недельной эрадикационной терапии значительное повышение уровней Hb, железа и ферритина наблюдалось только у детей, получавших эрадикационную терапию.

В исследовании Kureksi и соавторов [86], проведенном в Турции, изучали, может ли эрадикация *H. pylori* (по оценке с помощью теста на антиген *H. pylori* стула и дыхательного уреазного теста) без добавления железа привести к разрешению ЖД и ЖДА. Дети с инфекцией *H. pylori* были разделены на три группы: группа с ЖД, группа ЖДА и группа с *H. pylori* без ЖД и ЖДА. Все участники получали только эрадикационную терапию. После эрадикационной терапии показатели гемоглобина и MCV значительно увеличились у детей с ЖДА по сравнению с исходными значениями. Уровни ферритина значительно увеличились после эрадикационной терапии во всех группах. Авторы подчеркнули, что разрешение как ЖД, так и ЖДА может быть достигнуто только с помощью эрадикационной терапии. Однако в этом исследовании всем участникам проводилась эрадикационная терапия без сравнения с контрольной группой.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Индии [98], изучали эффект антагонизма бессимптомной инфекции *H. pylori* у детей на эффект от терапии пероральным железом. Ста шестидесяти девяти детям в возрасте от 1 до 10 лет был проведен уреазный дыхательный тест на *H. pylori* и гематологические тесты в начале исследования и через 8 недель. Дети с положительным и отрицательным результатом на *H. pylori* были случайным образом распределены в две группы. Первая группа получала сироп fumarата железа, вторая – плацебо в течение 8 недель. Было обнаружено, что бессимптомная *H. pylori*-инфекция не была связана с более высокими показателями анемии или ЖД, но оказывала отрицательный эффект на терапию пероральным железом. Эти результаты были дополнены рандомизированным двойным слепым контролируемым исследованием, проведенным среди китайских девочек подросткового возраста. Xia и соавторы [156] исследовали, может ли эрадикация *H. pylori*-инфекции влиять на эффективность терапии железом. Восемьдесят участников с ЖДА и серологическим диагнозом *H. pylori*-инфекции были случайным образом распределены в две группы: экспериментальную ($n = 37$) и контрольную ($n = 43$). Участники в экспериментальной группе получали железо перорально в течение 12 недель и двухнедельный курс тройной эрадикационной терапии, тогда как пациенты из контрольной группы получали пероральное железо в течение 12 недель. Всего 73 участника (31 в экспериментальной группе и 42 в контрольной группе) успешно завершили исследование. Последующая оценка наличия *H. pylori*-инфекции проводилась через 4 недели после завершения тройной эрадикационной терапии с использованием теста на антиген *H. pylori* в кале, в то время как статус железа повторно оценивался через 3 месяца после завершения 12-недельной терапии пероральным железом. Оценивались уровни Hb, ферритина и трансферринового рецептора. Результаты показали, что пациенты, у которых проводилась эрадикационная терапия, имели значительно более высокие показатели Hb и ферритина по сравнению с пациентами, которые не получали эрадикационную терапию.

Duque и соавторы [47] также провели исследование для оценки уровня железа у 33 детей школьного возраста с ЖД или ЖДА после эрадикационной терапии. Отсутствие *H. pylori*-инфекции подтверждалось посредством уреазного дыхательного теста. Участники были рандомизированы в две группы. В течение 12 недель участники из первой группы ежедневно получали сульфат железа ($n = 17$), а участники из второй группы получали плацебо ($n = 16$). Исследование показало, что у детей, получавших пероральную терапию железом, уровень гемоглобина был выше, чем в группе контроля. На основании этого исследователи сделали вывод о том, что терапии железом в лечении ЖД и ЖДА у детей школьного возраста важна так же, как и эрадикационная терапия.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном Cardenas и соавторами среди пациентов от 3 до 10 лет, не страдающими ЖД и ЖДА [26], изучалось сопровождалась ли эрадикация *H. pylori*, диагностированная с помощью уреазного дыхательного теста, изменениями маркеров запасов железа, включая ферритин, насыщение трансферрина и уровень гемоглобина в течение 6 месяцев наблюдения. Детей случайным образом распределили в одну из четырех групп. Первая группа получала эрадикационную терапию (4 препарата) и терапию пероральным железом. Вторая группа получала эрадикационную терапию (4 препарата). Третья группа получала терапию пероральным железом. Четвертая группа получала плацебо. Во всех четырех группах не было обнаружено статистически значимых данных о влиянии какого-либо лечения на изменение уровней маркеров запасов железа. Однако у детей без ЖД после успешной эрадикационной терапии среднее изменение ферритина по сравнению с исходным уровнем было в 3 раза выше, чем у детей, у которых эрадикационная терапия не привела к выздоровлению. Важно отметить, что в исследуемой популяции не было пациентов, страдающих ЖД, поэтому результаты исследования актуальны только для групп пациентов, которые не страдают ЖД и ЖДА. Результаты исследования также подтверждают причинно-следственную связь изменения уровней маркеров при *H. pylori*-инфекции.

Sarker и соавторы [128] провели популяционное, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, чтобы оценить изменение основных показателей метаболизма железа при проведении антихеликобактерной терапии у детей с ЖДА ($n = 200$). Исследование выполнялось в Бангладеше, регионе, который является высоко эндемичным по ЖД и *H. pylori*-инфекции. Результаты показали отсутствие дополнительных преимуществ эрадикационной терапии у пациентов с ЖД по сравнению с монотерапией железом в течение 90 дней. Кроме того, через 90 дней был повторно проведен уреазный дыхательный тест, выяснилось, что у детей после успешной эрадикации и у детей с персистирующей инфекцией не было значительных различий в степени ЖД.

Gessner и соавторы [56] провели большое открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием детей 7–11 лет ($n = 219$) в западной Аляске, другом регионе с высокой распространенностью *H. pylori*-инфекции. В исследование были включены дети с *H. pylori*-инфекцией (диагностированной с помощью уреазного дыхательного теста) и имеющие ЖД (определяемый как уровень ферритина $<22,5$ пмоль/л (<10 мкг /л)), не получавшие лечения препаратами железа. В экспериментальную группу вошли 106 детей (79 семей), которые получали сульфат железа в течение 6 недель и одновременно получали 2-недельную эрадикационную терапию. Контрольная группа (113 детей из 89 семей) получала только 6-недельную терапию сульфатом железа. В ходе исследования не было выявлено различий между экспериментальной и контрольной группой в отношении уровня ферритина, гемоглобина, частоты ЖД и ЖДА (определялась как уровень Hb <115 г/л ($<11,5$ г / дл)) в течение 14 месяцев после начала лечения. Авторы предположили, что 14 месяцев было недостаточно для восстановления слизистой желудка после воспаления, вызванного *H. pylori*-инфекцией, и поэтому из 219 первоначально включенных детей 176 были повторно обследованы в последующем исследовании, проведенном через 40 месяцев. Повторное заражение произошло у 52% детей, которые изначально были вылечены. Однако у *H. pylori*-отрицательных детей распространенность ЖД (OR = 0,62; 95% ДИ: 0,38–1,01) и ЖДА (OR = 0,62; 95% ДИ: 0,03–1,50) была ниже, чем у *H. pylori*-положительных

детей [50]. Был сделан вывод, что эрадикация *H. pylori* на срок более 14 месяцев привела к снижению распространенности ЖД и ЖДА.

На основании рассмотренных выше клинических исследований можно сделать вывод о том, что инфекция *H. pylori* является фактором риска развития ЖДА у пациентов с большой потребностью в железе. [51]. Также многие исследования показывают, что успешная эрадикационная терапия может приводить к разрешению ЖД и ЖДА, как у детей, так и у взрослых.

1.6 Лечение дефицита железа и анемии у больных, инфицированных *H. pylori*

Рассматривая лечение ЖД и ЖДА у больных *H. pylori*-инфекцией, важно отметить, что эрадикационная терапия так же важна, как и назначение препаратов железа. В вышеописанных исследованиях изучалась связь эрадикационной терапии и разрешения ЖД и ЖДА. Во многих случаях после успешной эрадикационной терапии уровни гемоглобина, ферритина, а также трансферрина повышались. Кроме того, уровни ОЖСС и гепсидина у пациентов после успешной эрадикационной терапии снижались. На основании этого можно предположить, что при лечении ЖД и ЖДА у пациентов, страдающих *H. pylori*-инфекцией эрадикационная терапия может привести к разрешению ЖД и ЖДА. Также контроль *H. pylori*-инфекции в течение времени у пациентов после успешной эрадикационной терапии может препятствовать развитию ЖД и ЖДА.

Рассматривая терапию железом необходимо брать во внимание сопутствующие заболевания, которые могут приводить к развитию ЖД и ЖДА. В некоторых случаях лечение основного заболевания может привести к разрешению ЖД и ЖДА. Лечение железом следует начинать немедленно, даже при отсутствии анемии, особенно если у пациентов появляются характерные симптомы [23, 81]. Систематический обзор эффективности препаратов железа у лиц без анемии с дефицитом железа показал, что лечение (любого типа) увеличивает уровень

гемоглобина и ферритина и снижает ощущение усталости у пациентов, но не улучшает физическую работоспособность, также не обеспечивает максимальное насыщение кислородом [69].

Выбор формы железа и способа его введения в значительной степени зависит от наличия и степени анемии, обратимости основной причины ЖД и ЖДА, клинического статуса (возраст, пол, длительное или недавнее начало), а в некоторых случаях – от предпочтения пациента. Прием пероральных препаратов железа, таких как сульфат, фумарат и глюконат железа, остаются основой терапии при абсолютном дефиците железа.

Растущее количество данных указывает на то, что низкие дозы более эффективны и лучше переносятся, чем традиционно рекомендуемые 100–200 мг перорального железа в день. Поскольку всасываемость негемового железа очень низкая (от 5% до 28%) [40], высокие дозы могут привести к токсичности, за счет АФК неабсорбированного железа на слизистой оболочке кишечника. Общие побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, запор или диарея, могут привести к несоблюдению терапии в 30–70% случаев [142] и поставить под угрозу запланированное длительное (несколько месяцев) лечение. Важно отметить, что даже небольшое увеличение сывороточного железа активирует гепсидин, ограничивая всасывание железа. Этот физиологический ответ был учтен в разработке наиболее подходящей дозы и режима приема перорального железа у женщин, страдающих железодефицитом без анемии.

В краткосрочных исследованиях, в которых использовались стабильные изотопы железа, добавление сульфата железа (60–240 мг) вызывало увеличение гепсидина на срок до 48 часов, ограничивая абсорбцию последующих доз [108]. В другом исследовании участники были рандомизированы в 2 группы: группа приема 60 мг железа в день в течение 14 дней и группа приема 60 мг железа через день в течение 28 дней. Всасывание железа было значительно выше в последней группе. В исследовании, в котором сравнивались 2 группы женщин, которые получали 120 мг сульфата железа в сутки либо в 1, либо в 2 приема, первая группа показала меньшее увеличение сывороточного гепсидина [140].

В целом эти исследования демонстрируют, что изменение режима приема с ежедневного на чередующийся и с разделенных доз на разовые увеличивают эффективность лечения у лиц с дефицитом железа без ЖДА и позволяют улучшить переносимость терапии. В текущем исследовании у женщин с железодефицитной анемией [139] оценивается целесообразность чередующегося режима приема препаратов при наличии анемии [131], с учетом того, что гипоксия приводит к еще большему увеличению абсорбции железа в кишечнике и полностью подавляет гепсидин [54].

Другие негативные эффекты неабсорбированного железа включают изменения в составе кишечного микробиома с уменьшением количества полезных бактерий *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, увеличением количества потенциальных патогенов (*Enterobacteriaceae*) и усилением воспаления и диареи, как было показано в исследовании, проведенном среди африканских детей [74, 164]. Минимальная доза препарата железа составляет 60 мг в день. Более низкие дозы (37,5 мг в день) перорального железа оказались полезны донорам крови для ограничения отсрочек сдачи крови [20]. Профилактическое лечение сульфатом железа (60 мг для взрослых и 30 мг для детей) рекомендовано в регионах мира, характеризующихся высокой распространенностью железодефицитной анемии [155]. Однако обоснованность универсального приема препаратов железа в странах с высокой распространенностью малярии и других инфекций вызывает споры. Эпидемиологические исследования *in vitro* [64] показали, что дефицит железа — это адаптационный процесс, защищающий организм от вирулентности плазмодиев, и что его коррекция может усилить тяжесть инфекции [129, 37]. Недавние данные показывают, что ферропортин, экспрессируемый в эритроцитах, является функциональным белком и снижается при высоком уровне гепсидина, индуцированного препаратами железа. Это увеличит содержание железа в эритроцитах, способствуя росту паразитов [63]. В этих случаях назначение железа должно происходить в сочетании с противомаларийным лечением [116]. Другие проблемы, связанные с приемом железа, — это дисбактериоз кишечника и диарея. Для решения данной проблемы в будущем планируется разработка соединений

железа, доступных только для человека, а не для патогенов кишечника. Также существует большой интерес к разработке соединений, которые переносятся лучше, чем соли железа. Было предложено множество соединений (например, сукросомальное железо, полипептид гемового железа, железосодержащие наночастицы), но исследования ограничены [58]. Сукросомальное железо было протестировано на пациентах с ХБП [121], но механизм абсорбции и реальные преимущества не были определены. В тех же условиях цитрат железа, связывающий фосфаты, одновременно корректирует гиперфосфатемию и дефицит железа; его двойной эффект проходит испытания в клинических исследованиях с ХБП [73]. Исследование 3 фазы мальтола железа дало положительные результаты в отношении железодефицитной анемии при воспалительных заболеваниях кишечника [54]. Для подтверждения эффективности этих препаратов железа требуются дальнейшие клинические испытания.

Альтернативой для пациентов с непереносимостью или невосприимчивостью к пероральным формам железа является внутривенное введение железа [65]. Этот способ введения, ограниченный риском тяжелых реакций гиперчувствительности, в настоящее время более широко применяется по причине улучшенного профиля безопасности компонентов последнего поколения. Установленными показаниями к внутривенному введению железа являются снижение абсорбционной способности при желудочно-кишечных заболеваниях или после бариатрических операций, тяжелая анемия (Hb, 7–8 г/дл), высокий уровень гепсидина в результате сопутствующего воспаления и, в редких случаях, железорезистентная железодефицитная анемия. Также внутривенный путь введения железа предпочтителен при необходимости быстрого выздоровления. Преимущества внутривенного введения железа заключаются в более быстром действии и незначительной токсичности для желудочно-кишечного тракта [142]. Внутривенное введение железа более эффективно, чем пероральное введение железа у пациентов с ХБП, получавших препараты, стимулирующие эритропоэз [96, 97]. Пероральный путь введения железа рекомендован пациентам с неактивными заболеваниями и легкой степенью анемии [123], у последних с

большей вероятностью будет наблюдаться абсолютный дефицит железа. Железо для внутривенного введения доступно в различных формах. Стабильная углеводная оболочка последних соединений предотвращает высвобождение свободного железа, что повышает их безопасность [6].

Таким образом, дефицит железа, это не только состояние, которое часто встречается в популяции, но и имеющее тесные патогенетические взаимосвязи. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли факторов патогенеза в возникновении дефицита железа у больных с *H. pylori*. Такое взаимодействие требует выработки подходов к совместной терапии *H. pylori* и дефицита железа.

Глава 2.

Клиническая характеристика больных и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование включались мужчины в возрасте 50 лет и старше, и женщины в возрасте от 50 лет, находящиеся в менопаузе, инфицированные *H. pylori* с клинико-лабораторными симптомами дефицита железа.

Критериями включения были:

- инфицирование *H. pylori*, подтвержденное двумя методами диагностики – ^{13}C -уреазным дыхательным тестом и наличием антигена *Helicobacter pylori* в кале;
- наличие клинических или клинико-лабораторных признаков железодефицита (снижение насыщения трансферрина железом ниже 17%);
- отсутствие клинических, клинико-лабораторных и инструментальных данных за острую или хроническую кровопотерю;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями невключения были:

- легочные и бронхолегочные кровотечения, кровотечения из мочеполовой системы, маточные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, и др. заболевания, приводящие к дефициту железа и кровопотери;
- наличие у пациента 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;
- обострение 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;
- отказ больного от подписания информированного согласия.

При первичном осмотре был отобран 621 пациент с подтвержденной инфекцией *H. pylori* (НР), после дальнейшего обследования показателей метаболизма железа, у 136 (21,9%) больных был диагностирован дефицит железа.

Пациентам было проведено обследование для исключения других заболеваний, приводящих к дефициту железа и наличию острой или хронической кровопотери. В обследование были включены: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, анализ мокроты (при ее наличии), анализ кала на гемоглобин, эзофагогастроскопия, колоноскопия (при наличии показаний), консультация гинеколога, уролога, пульмонолога (при наличии показаний).

По результатам углубленного клинического исследования из отобранной группы 15 больных были исключены из исследования, в связи с наличием критериев невключения: 3 женщины с дисфункциональным маточным кровотечением, 2 мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, 4 больных с новообразованиями толстой кишки, 2 больных с гематурией, 3 больных с язвой желудка/12 перстной кишки с признаками состоявшегося кровотечения, 1 больной с язвой пищевода. Все больные, не включенные в исследование, были направлены к профильным специалистам для дальнейшего обследования и лечения. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

По результатам первичного обследования из 606 больных (405 мужчин и 201 женщин), инфицированных НР, у 121 (19,9%) пациента были обнаружены клинические или клинико-лабораторные признаки дефицита железа. Среди

мужчин дефицит железа встречался у 67 (16,5%) больных, среди женщин у 54 (25,3%), ($p=0,01$). 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
50–54 лет	82 (67,8%)	45 (67,1%)	37 (68,5%)
55–60 лет	30 (24,8%)	17 (25,4%)	13 (24,1%)
старше 60 лет	9 (7,4%)	5 (7,5%)	4 (7,4%)
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%)
НР обнаружен впервые	78 (64,5%)	43 (64,2%)	35 (64,8%)

НР был обнаружен повторно, эрадикация НР не проводилась	43 (35,5%)	24 (35,8%)	19 (35,2%)
---	------------	------------	------------

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

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

Таким образом, были отобраны пациенты со средним возрастом $56,4 \pm 6,5$ лет, основную возрастную группу составили больные от 50 до 54 лет, больные старше 60 лет встречались достоверно реже в 7,4% ($p < 0,05$). Данная возрастная выборка, в большинстве случаев, была связана с наличием в более старшем возрасте сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на результаты исследования. Достоверной разницы по возрасту между мужчинами и женщинами не было.

После проведения клинико-инструментального обследования клинический диагноз гастрит, ассоциированный с НР, был установлен у 30,6% процентов больных, у 29,8% процентов пациентов был установлен диагноз функциональной диспепсии, у 26,4% больных – дуоденит, ассоциированный с НР. Достоверной разницы между мужчинами и женщинами по этим заболеваниям не было. Язвенная болезнь желудка и 12 ПК встречалась достоверно реже ($p < 0,05$) у 13,2% больных, у мужчин язвенная болезнь встречалась чаще, однако разница была статистически незначима.

У всех больных согласно критериям включения обнаружен НР, причем у 64,5% ранее в анамнезе не отмечалось инфицирование НР, а у 35,5% НР был обнаружен ранее, но по различным причинам эрадикационная терапия не проводилась.

Среди сопутствующих заболеваний достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались такие заболевания ЖКТ, как: холестероз ЖП и ЖКБ, неэрозивный вариант ГЭРБ, среди других заболеваний – ожирение и артериальная гипертензия (Таблица 2). У мужчин чаще встречался хронический панкреатит, но эта разница была недостоверна. У женщин достоверно чаще встречалось ожирение и артериальная гипертензия. Среди других сопутствующих заболеваний достоверной разницы между мужчинами и женщинами нет.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у больных, инфицированных НР с дефицитом железа

Заболевания	Всего (n=121)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=54)
Неэрозивная ГЭРБ	15 (12,4%)	8 (11,9%)	7 (13,0%)
Хр. панкреатит, вне обострения	6 (5,0%)	4 (6,0%)	2 (3,0%)
Холестероз ЖП, ЖКБ	14 (11,6%)	5 (4,1%)	9 (16,7%) ¹
Функциональный запор	7 (5,8%)	3 (4,5%)	4 (7,4%)
Артериальная гипертензия 1-2 ст.	18 (14,9%)	7 (10,4%)	11 (20,3%)
Ожирение 1–2 ст.	15 (12,4%)	4 (6,0%)	11 (20,3%) ¹
Сахарный диабет 2 типа, компенсированный	5 (4,1%)	2 (3,0%)	3 (5,6%)
Струма 1–2 ст., эутиреоз	4 (3,3%)	1 (1,5%)	3 (5,6%)
Бронхиальная астма, интермиттирующее течение	2 (1,7%)	–	2 (3,0%)
ХОБЛ, вне обострения	2 (1,7%)	2 (3,0%)	–
Хр. простатит, вне обострения	3 (2,5%)	3 (4,5%)	–

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

При проведении лабораторного обследования среднее значение основных показателей общего анализа крови и биохимические параметры были в пределах физиологической нормы. Отмечалось снижение уровня гемоглобина, что не противоречит основной патологии – дефициту железа, которая являлась критерием отбора больных для данного исследования (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты основных клинико-лабораторных исследований

Показатели	Всего (n=121)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=54)
	M±m	M±m	M±m
Гемоглобин (г/л)	12,8±2,3	13,1±1,7	11,5±1,6
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,38±0,1	4,4±0,3	4,2±0,7
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,8±1,3	8,1±0,9	6,7±1,7
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	245,0±38,7	254,0±45,1	236±54,7
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,3±0,6	5,4±0,5	5,1±0,8
Об. белок (г/л)	72,4±2,3	74,1±2,6	71,5±2,2
Холестерин (ммоль/л)	6,5±1,1	6,8±0,9	5,9±0,7
Мочевина (ммоль/л)	4,3±1,2	5,9±0,8	3,9±0,5
Креатинин (ммоль/л)	102,0±13,5	108,0±11,4	96,7±12,1
Об. билирубин (мкмоль/л)	16,5±3,4	21,1±4,4	14,1±0,7
АСТ (МЕ/л)	22,5±2,4	26,7±2,1	18,2±2,0 ¹
АЛТ (МЕ/л)	27,4±2,5	29,5±3,0	24,1±1,9
ЩФ (МЕ/л)	118,0±13,5	115±12,3	121,1±11,8
ГГТП (МЕ/л)	23,1±2,5	30,1±2,7	14,4±3,3 ¹
Амилаза (МЕ/л)	40,1±3,5	42,4±4,0	25,3±1,7 ¹
СРБ (мг/л)	16,2±4,3	15,9±4,1	16,7±3,5

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

Таким образом, отобранная для исследования группа больных, не отличалась по возрастным и гендерным параметрам от группы больных с заболеваниями ЖКТ, и не имела сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты настоящего исследования.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

При включении больных в исследовании проводился анализ амбулаторных карт пациентов для выявления критериев невключения. Пациентам, у которых не было в анамнезе заболеваний, приводящих к развитию дефицита железа, проводилось клиническое обследование, включающее сбор анамнеза заболевания и осмотр. На основании клинического обследования больным проводились клинические, инструментальные и лабораторные исследования, консультации специалистов для подтверждения диагноза, критериев включения, невключения и подписывалось информированное согласие на участие в исследовании.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Эзофагогастродуоденоскопия

Исследование проводилось с помощью гибких эндоскопов Pentax EG-290Кр. ЭГДС осуществлялась для визуальной оценки состояния слизистой, наличия или отсутствия язвенных или эрозивных дефектов, получения биологического материала путём прицельной биопсии ЭГДС проводилась однократно или двукратно: первый раз для верификации диагноза, визуальной оценки и проведения биопсии (при необходимости); второй – для контроля заживления эрозивного или язвенного дефекта при их обнаружении при первичном эндоскопическом обследовании.

При описании эндоскопической картины использовалась номенклатура OMED (Organization Mondiale d'Endoscopie Digestive – Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта), предложенная Зденеком Маржаткой.

Пустой желудок находится в спавшемся состоянии, во время исследования, которое сопровождается нагнетанием воздуха, просвет растягивается. В начале исследования перистальтика желудка отсутствует, перистальтические волны

начинаются на уровне малой кривизны желудка, отделяющий тело желудка от антрума, в сторону привратника. В момент прохождения перистальтической волны привратник расправляется, циркулярные складки, могут пролабировать в желудок. При атонии желудка пилорический канал зияет, что позволяет визуализировать луковицу двенадцатиперстной кишки.

В норме слизистая оболочка желудка темно-розового цвета, она имеет слабовыраженный сосудистый рисунок, однако при значительном нагнетании воздуха сосудистый рисунок становится более ярким. Выраженный сосудистый рисунок наблюдается и при атрофическом гастрите на фоне истонченной слизистой оболочки.

Слизистая оболочка имеет мелкозернистую поверхность. Граница слизистой оболочки пищевода и слизистой оболочкой желудка, так называемая Z-линия, должна четко определяться, границы же между желудком, антрумом и 12-перстной кишкой в норме неотчётливы. Эндоскопическими признаками гастрита являются гиперемия слизистой оболочки в сочетании с усилением сосудистого рисунка. Пестрая слизистая оболочка, также является признаком гастрита.

Язвенная болезнь желудка характеризуется глубоким дефектом слизистой. Стадию определяют по виду язвенного кратера, краёв дефекта и виду окружающей слизистой. При осмотре дно язвы может быть чистым или покрытым налётом фибрина, гематиновый струп является признаком перенесенного кровотечения. Гиперемированный край с петехиями является признаком активного воспалительного процесса, о стадии рубцевания можно судить при появлении конвергирующих складок. При стихании воспалительного процесса уменьшается гиперемия, вал уплощается, язва становится менее глубокой, на дне появляются грануляции, форма язвы становится овальной или щелевидной.

Эрозия желудка – поверхностный дефект слизистой оболочки с ровными краями, который нередко возникает на фоне поверхностного или гиперпластического гастрита. Внешний вид эрозий зависит от типа дефекта. Так геморрагические эрозии визуализируются, как мелкоточечные дефекты слизистой оболочки ярко-красного или вишневого цвета, диаметром до 0,1 см. Такие эрозии

нередко покрыты геморрагическим налетом. Слизистая вокруг отека и гиперемирована. При эрозивном гастрите сложностей в нагнетании воздуха в желудок нет, перистальтика сохраняется во всех отделах. Неполные эрозии визуализируются, как плоские дефекты округлой или овальной формы, диаметром от 0,2 до 0,4 см. Дно чистое или с налётом фибрина, слизистая вокруг отека и гиперемирована.

Полные эрозии желудка определяются как дефекты по вершинам складок, размером от 0,1 до 1,0 см. За счет выраженного отека и наполнения фибрином, полные эрозии могут выглядеть как полиповидные образования с вдавлением в центре, могут быть овальной или округлой формы. Дно эрозий выполнено фибрином. Слизистая оболочка вокруг полных эрозий может быть как отечной и гиперемированной, так и без явных признаков воспаления.

При прохождении эндоскопа через привратник, луковица 12-перстной кишки растягивается под влиянием нагнетаемого воздуха, просвет нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки зияет. В норме слизистая оболочка 12-перстной кишки несколько бледнее слизистой оболочки желудка за счет мелких ворсинок, выступающих на поверхность, она визуализируется как мелкозернистая. Кишечные ворсинки представляют собой выпячивания в просвет кишки, число ворсинок 22–40 на 1 кв. мм. Пестрая слизистая 12-перстной кишки говорит об очаговой атрофии, ярко-красная (гиперемированная) слизистая наблюдается при дуодените. Застойная дуоденопатия характеризуется ранимостью и отечностью слизистой. При целиакии слизистая становится истонченной, зернистость сглажена.

Складки луковицы 12-перстной кишки незначительно выявлены, когда как в остальных отделах видны Керкрингеровские складки, которые не уплощаются при нагнетании воздуха. Процесс рубцевания язвы 12-перстной кишки и деформации луковицы характеризуется увеличением складок. При обнаружении язвенного дефекта стадию заболевания определяют по состоянию дна дефекта (желтое и бело-желтое при обострении), наличие или отсутствию следов кровотечения

(кровооточающий сосуд, подтекание и т.д.). Изменения формы дефекта от овальной к линейной или его разделение на 2 и более дефектов говорят о процессе заживления.

Наличие беловатого или серо-белого углубления с радиальными складками говорит о формировании язвенного рубца. При процессе рубцевания луковица принимает неправильную форму, нередко с образованием складок и псевдодивертикулов, что осложняет визуализацию слизистой и дальнейшее продвижение эндоскопа.

Колоноскопия

Фиброколоноскопия проводилась по показаниям с помощью гибких эндофиброскопов «Pentax EC 380 LKP» для визуальной оценки состояние слизистой толстой кишки, наличия или отсутствия язвенных или эрозивных дефектов, образований, источников кровотечения. ФКС проводилась однократно при включении больных в исследование.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Анализ крови клинический

Общий клинический анализ крови проводился дважды – первый раз при включении в исследование и повторно через 30 дней после окончания антихеликобактерной терапии.

Исследование выполнялось на комплекте гематологических анализаторов: Pentra 80 XL (производитель Xoriba ABX, Франция).

Нормальные показатели общего клинического анализа крови, предложенные фирмой производителем гематологического анализатора, приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Нормальные показатели анализа крови

Показатель	Норма
Гемоглобин	Ж: 140±20 г/л; М:160±20 г/л

Количество эритроцитов	Ж: $4,8 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/л$; М: $5,4 \pm 0,8 \cdot 10^{12}/л$
Гематокрит	Ж: $42 \pm 5\%$; М: $47 \pm 5\%$
Средний объем эритроцита (MCV)	87 ± 5 фл
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH)	29 ± 2 пг
Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC),	340 ± 20 г/л
Показатель гетерогенности эритроцитов по объему	$11,5-14,5\%$
Количество лейкоцитов	$4,0-9,0 \cdot 10^9/л$
Количество нейтрофилов	$48-78\%$ $2,04-5,8 \cdot 10^9/л$
Нейтрофилы палочкоядерные	$1-6\%$; $0,04-0,3 \cdot 10^9/л$
Нейтрофилы сегментоядерные	$45-72$; $2,0-5,5 \cdot 10^9/л$
Количество эозинофилов	$0,5-5\%$ $0,02-0,30 \cdot 10^9/л$
Количество базофилов	$0-1\%$; $0-0,065 \cdot 10^9/л$
Количество моноцитов	$3-11\%$; $0,09-0,60 \cdot 10^9/л$
Количество лимфоцитов	$19-37\%$; $1,20-3,00 \cdot 10^9/л$
Количество тромбоцитов	$180,0-320,0 \cdot 10^9/л$
Показатель гетерогенности тромбоцитов по объему	$11,5-15,5\%$
Средний объем тромбоцита	$8-12$ фл
СОЭ по Вестергрену (норма).	у мужчин старше 50 лет: $2-20$ мм/ч у женщин старше 50 лет $2-30$ мм/ч

Дополнительно для оценки дефицита железа рассчитывали фактор микроцитарнойнемии (MAF), как показатель латентного дефицита железа. $MAF = (HGB * MCV)/100$, референтные значения P3: $10,6-15,5\%$.

Для диагностики наличия анемии и определения степени ее тяжести использовали классификацию Всемирной Организации Здравоохранения:

- мужчины – гемоглобин менее 130 г/л, эритроциты менее 4×10^{12} /л, гематокрит менее 39%
- женщины – гемоглобин менее 120 г/л, эритроциты менее $3,8 \times 10^{12}$ /л, гематокрит менее 36%
- беременные – гемоглобин менее 110 г/л, гематокрит менее 33%

Степень тяжести:

- легкая: Hb – $130/120 - 90$ г/л;

- средняя: Hb – 70 – 90 г/л;
- тяжелая: Hb < 70 г/л.

Анализ мочи клинический

Исследование выполнялось на комплексе проточной микроскопии и химического анализа Iris IQ200 Elite/Sprint (производитель Iris, США).

Анализ кала на гемоглобин

Исследование выполнялось с помощью тестовой системы Sential CH FOB Gold (Sentinel Diagnostics, Италия) – количественный иммунохимический метод. Исследование проводилось до проведения диагностических манипуляций, таких как ректороманоскопия и фиброколоноскопия, а также при условии отсутствия применения пациентами НПВС, слабительных препаратов, ректальных свечей с белладонной – в среднем за 72 часа до сбора кала. Референсные значения: 0 – 50 нг/мл.

Биохимические методы исследования

Биохимические исследования крови проводились при включении больных в исследование, и по показаниям, при появлении у больного новых симптомов, развившихся на фоне проводимой терапии в течение всего периода наблюдения за пациентами.

Исследование выполнялось на автоматическом анализаторе Beckman Coulter AU680 (производитель Beckman Coulter, США), нормальные показатели, рекомендованные фирмой производителем реактивов приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Исследуемые показатели и их референсные значения

Показатель	Норма
Общий билирубин	0–19 мкмоль/л
Прямой билирубин	0 до 3,4 мкмоль/л

Глюкоза крови	3,3–5,9 ммоль/л
Общий белок	64,0–85,0 г/л
Холестерин	3,1–5,2 ммоль/л
Мочевина	1,7–8,3 мкмоль/л
Креатинин	54,0–115,0 мкмоль/л
АЛТ	5,0–45,0 Ед/л
АСТ	5,0–35,0 Ед/л
ЩФ	40–150 Ед/л
ГГТП	<32 Ед/л
Амилаза	25–125 Ед/л
СРБ	0–5 мг/л

Исследование показателей обмена железа

Для оценки состояния обмена железа определялись следующие показатели: железо сыворотки крови, ОЖСС, насыщение трансферрина железом (НТЖ), трансферрин, ферритин, растворимый рецептор трансферрина, гепсидин. Исследование проводилось при включении в исследование, при контроле эффективности терапии препаратами железа определяли: железо сыворотки крови, НТЖ, ферритин и гепсидин.

Сывороточное железо, ОЖСС, трансферрин

Выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (Производитель: THERMO KONELAB, Финляндия).

Референсные значения: железо сывороточное (М: 9–29 мкмоль/л; Ж: 7–27 мкмоль/л), ОЖСС (М/Ж: 250–400 мкг/дл ; 45–72 мкмоль/л), трансферрин (М/Ж: 2,00–3,20 г/л).

НТЖ рассчитывали по формуле
$$\text{НТЖ} = \frac{\text{сывороточное железо}}{\text{ОЖСС}} \times 100\%$$

Ферритин

Определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Abbott Architect I 2000 (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).

Таблица 6 – Рекомендуемые пороговые значения для определения дефицита железа и риска перегрузки железом у здоровых и нездоровых людей по возрастным группам

	Сывороточная концентрация ферритина (мкг/л) ^{a,b}			
	Дефицит железа		Риск перегрузки железом	
	Здоровые люди ^c	Люди с инфекционными и воспалительными заболеваниями	Здоровые люди ^c	Нездоровые люди ^c
Младенцы и маленькие дети (0 – 23 месяца)	<12	<30	–	–
Дети старше пяти лет (24 – 59 месяцев)	<12	<30	–	–
Дети (от 5 до 10 лет)	<15	<70	>150 у женщин >200 у мужчин	>500 ^d
Подростки (от 10 до 20 лет)	<15	<70	>150 у женщин >200 у мужчин	>500
Взрослые (20–59 лет)	<15	<70	>150 у женщин >200 у мужчин	>500
Пожилые (60+ лет)	<15	<70	>150 у женщин >200 у мужчин	>500
Беременные женщины	<15 (первый триместр) ^e	–	–	–
a	На основании ранее представленных рекомендаций ВОЗ и новых данных.			

b	Вместе с концентрациями ферритина следует измерять уровень воспалительных маркеров с соответствующей корректировкой уровня ферритина.
c	В рамках настоящего руководства под здоровыми людьми понимались здоровые лица с хорошим для их возраста физическим состоянием и физиологическим статусом, без явных болезней или немощности.
d	У взрослых людей, в популяции нездоровых лиц, концентрации ферритина выше 500 мкг/л могут свидетельствовать о риске перегрузки железом или иных заболеваниях. Данное пороговое значение указывает на необходимость дополнительной клинической и лабораторной оценки для постановки диагноза и основных причин высокого уровня ферритина.
e	Во время беременности происходят некоторые физиологические изменения, способные влиять на пределы, по которым у беременных женщин определяется дефицит железа по уровню ферритина. К таким изменениям относятся физиологический прирост белков острой фазы вследствие беременности; увеличение объема плазмы во втором триместре и изменение уровня воспалительных маркеров в последнем триместре беременности.

Растворимый рецептор трансферрина

Уровень растворимого рецептора трансферрина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи набора реактивов «Растворимый рецептор трансферрина (sTfR), производитель Monodind (США) на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (США).

Референсные значения 0,52–1,52 мг/л.

Гепсидин

Уровень гепсидина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи набора «Гепсидин-25 (без экстракции)», производитель BSM Diagnostics (США), на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (США).

Референтные значения: 0,04–42 нг/мл.

Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*

Наличие инфекции *Helicobacter pylori* у пациента подтверждали положительным результатом, полученным одновременно двумя методами: ^{13}C -уреазным дыхательным тестом на *Helicobacter pylori* и исследованием кала на наличие антигена HP.

^{13}C -уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori*

Тест основан на выявлении уреазной активности HP. В присутствии HP происходит гидролиз принятого per os раствора мочевины, меченного изотопом углерода (^{13}C). Углекислый газ ($^{13}\text{CO}_2$) поступает в кровь и в итоге выделяется через легкие в выдыхаемом воздухе. Чувствительность ^{13}C -уреазного дыхательного теста составляет 96%, специфичность – 93%.

Для выполнения ^{13}C -УДТ использовался инфракрасный газовый анализатор (спектрометр) IRIS-doc фирмы "Kibion/Wagner" (Швеция/Германия), тест набор «Хеликарб» 50 мг (тест-набор с ^{13}C -мочевиной 99% обогащения для ^{13}C -уреазного дыхательного теста на *Helicobacter pylori*), таймер со звуковым сигналом, негазированная питьевая вода – 50 мл, апельсиновый сок (апельсиновый, грейпфрутовый) – 200 мл. Исследование проводилось при условии исключения из рациона алкоголя в течение 72 часов и пищи в течение 6 часов до теста. Исследование проводилось не ранее, чем через 6 недель после окончания антибактериальной терапии и приема препаратов висмута. За две недели до проведения теста пациенты прекращали прием ингибиторов протонной помпы и блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов. Исследование проводилось до проведения ЭГДС или более, чем через сутки после проведения диагностической процедуры. Тест проводится натощак.

В начале исследования пациенту предлагают выпить 200 мл апельсинового или грейпфрутового сока. Через 5 – 10 мин после приёма напитка проводится сбор выдыхаемого воздуха для базового замера соотношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ в выдохе. Для этого пациент осуществляет выдох в первый маркированный пакет, после чего

пакет герметично закрывается крышкой. Затем содержимое флакона «Хеликарб» растворяют в 50 мл дистиллированной или минеральной негазированной воды, полученный раствор пациент выпивает немедленно. Через 30 мин, во время которых пациент должен находиться в покое, пациент выдыхает воздух во второй маркированный пакет, и он герметично закрывается. Полученные образцы направляются в лабораторию для определения изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ на ИК-спектрометре. Результат рассчитывается по следующим показателям:

δ — относительная разница между определяемым $\text{IR}_x = (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_x$ и стандартным изотопным отношением

$\text{IR}_{\text{std}} = (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{std}}$, измеряемая в частях на тысячу (‰). $\delta = (\text{IR}_x/\text{IR}_{\text{std}} - 1) \times 1000$, где $\text{IR}_{\text{std}} = 0,011237$ для углерода. Результаты интерпретируются следующим образом: значения δ менее 4 ‰ соответствуют отсутствию уреазной активности, значения δ более 4 ‰ — означает наличие уреазной активности, т.е. инфицирование НР.

Исследование кала на наличие антигена НР методом иммунохроматографии

Использовался тест для бесприборного качественного экспресс-определения антигена НР в образцах кала *in vitro* (H&R *H.pylori* test VEGAL FARMACEUTICA S.L., ИСПАНИЯ). В ходе исследования использовался следующий биоматериал: фекалии — 4 капли или 100 мкл. Результат анализа учитывался через 10 мин после загрузки тестовой кассеты пробой. Появление 2 полосок в зоне контроля теста говорит об обнаружении АГ НР.

2.2.4 Эрадикационная терапия НР и лечение дефицита железа

Эрадикационная терапия НР

В течение 14 дней все пациенты получали эрадикационную квадротерапию с висмутом, которая была предложена на основании положения 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.

Перед проведением терапии осуществлялся тщательный сбор анамнеза для исключения из протокола исследования пациентов с аллергическими реакциями на входящие в схему лечения лекарственные препараты.

Контроль эффективности эрадикационной терапии проводили через 30 дней после ее окончания.

Лечение препаратами железа

Для лечения железодефицита использовали 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.

2.2.5 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 $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследований

3.1 Показатели обмена железа у больных, инфицированных НР

Согласно задачам исследования в группе больных было проведено определение показателей метаболизма железа (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели метаболизма железа у больных с инфекцией *Helicobacter pylori* и дефицитом железа ($M \pm m$)

	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, $p < 0,05$

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. 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.

3.2 Корреляционная взаимосвязь показателей обмена железа

Для уточнения взаимосвязи показателей обмена железа у больных с инфекцией НР был проведен корреляционный анализ.

Данные, отражающие корреляционные взаимоотношения, представлены в Таблице 8.

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 2).

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 8 – Коэффициенты корреляции Пирсона между показателями обмена железа

Показатели	железо	НТЖ	ОЖСС	транс-феррин	ферритин	рРТ	Гемоглобин	Гепсидин
железо		0,781 <0,0001	0,625 <0,0001	0,594 <0,0001	0,542 <0,0001	-0,694 <0,0001	0,564 0,016	-0,596 0,001
НТЖ	0,781 <0,0001		0,035 0,708	-0,367 0,020	0,062 0,509	-0,601 <0,0001	0,366 0,033	-0,423 0,001
ОЖСС	0,625 <0,0001	0,035 0,708		0,836 <0,0001	0,838 <0,0001	0,342 <0,005	0,121 0,761	0,98 0,686
транс-феррин	0,594 <0,0001	-0,367 0,020	0,836 <0,0001		0,977 <0,0001	0,798 <0,0001	-0,298 0,091	0,198 0,087
ферритин	0,542 <0,0001	0,062 0,509	0,838 <0,0001	0,977 <0,0001		0,224 0,091	0,114 0,369	0,680 <0,0001
рРТ	-0,694 <0,0001	-0,601 <0,0001	0,342 <0,005	0,798 <0,0001	0,224 0,091		-0,470 0,0001	0,203 0,091
Гемоглобин	0,564 0,016	0,366 0,033	0,121 0,7613	-0,298 0,091	0,114 0,3697			-0,396 0,001
Гепсидин	-0,596 0,001	-0,423 0,001	0,98 0,686	0,198 0,087	0,680 <0,0001	0,203 0,091	-0,234 0,045	

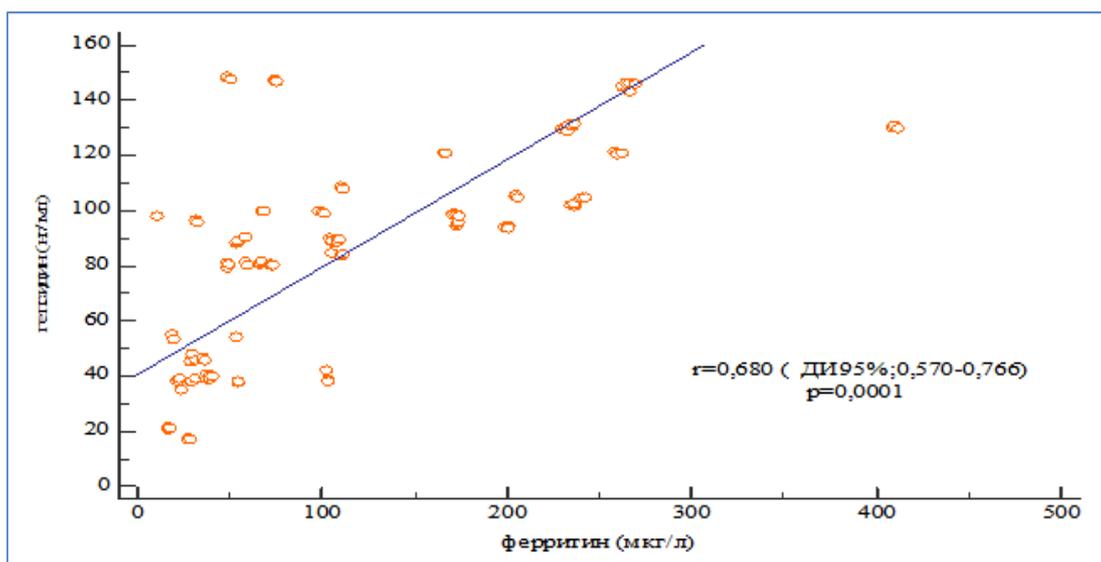


Рисунок 2 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем гепсидина и ферритина.

Корреляционные взаимоотношения между уровнем железа и гепсидина носили обратный характер (Рисунок 3). Такие взаимоотношения свидетельствовали о том, что повышение уровня гепсидина приводит к нарушению процессов метаболизма железа и снижению уровня железа в сыворотке крови и НТЖ.

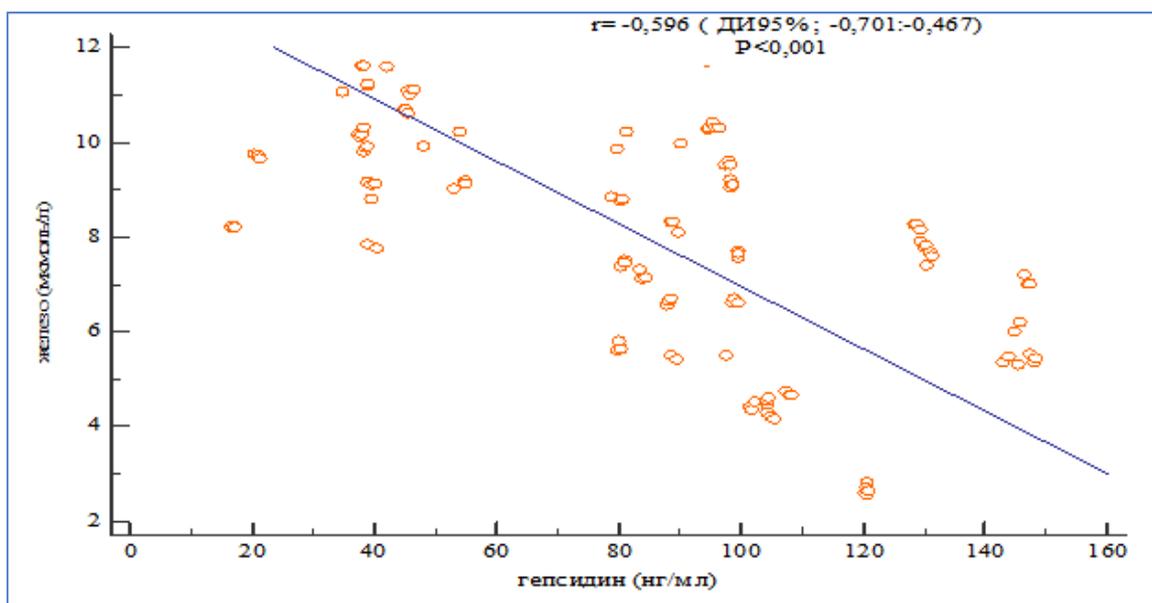


Рисунок 3 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем гепсидина и ферритина.

3.3 Клинические проявления дефицита железа

Симптомы, характерные для дефицита железа, устанавливались при опросе больных и лабораторном обследовании. Клинические проявления дефицита железа отмечались у 53% больных, причем статистически значимо частота клинических проявлений встречалась у женщин 66,7% vs 41,8%. Наиболее частым симптомом были слабость и утомляемость 39,7%, анемия 20,7%, дисфагия 11,6% (Рисунок 4).

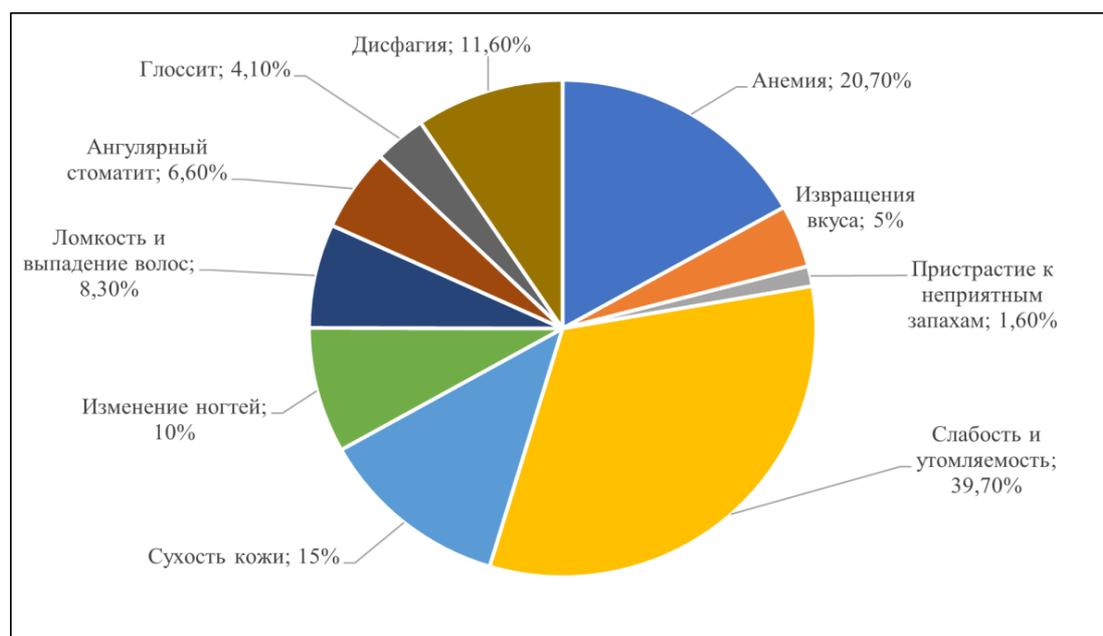


Рисунок 4 – Частота симптомов ЖД в группе больных с инфекцией НР.

Женщины чаще жаловались на сухость кожи, изменение ногтей, ломкость и выпадение волос. Также частота анемии у женщин была выше, но разница была статистически не значима (Таблица 9).

Таблица 9 – 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 железодефицита	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. В Таблице 10 приведены изменения уровня гемоглобина и характеристик эритроцитов, обусловленные дефицитом железа.

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±0,9 vs 82,4±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.

Таблица 10 – Морфологическая характеристика эритроцитов (M±m)

	Во всей группе (n=121)	Мужчины (n=67)	Женщины (n=54)
Гемоглобин	12,8±2,3	13,1±1,7	11,5±1,6
Количество больных с анемией	25 (20,7%)	10 (14,9%)	15 (27,8%)
Эритроциты	4,38±0,1	4,4±0,3	4,2±0,7
Средний объем эритроцита (MCV) – фл	79,3±1,5	82,4±1,1	77,5±0,9 ¹
Количество больных со сниженным MCV	49 (40,5%)	21 (31,3%)	28 (51,8%) ²
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – пкг	28,1±1,2	32,2±1,1	27,8±1,3 ¹
Количество больных со сниженным MCH	31 (25,6%)	14 (20,9%)	17 (31,5%)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) –г/дл	35,4±1,1	37,1±0,9	34,3±0,8 ¹
Количество больных со сниженным MCHC	18 (14,9%)	8 (11,9%)	10 (18,5%)
Фактор микроцитарной анемии (MAF)	9,8±1,1	11,3±0,8	9,1±0,7 ¹
Количество больных со сниженным показателем MAF	98 (81%)	48 (71,6%)	50 (92,6%) 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

3.4 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 MCH, с нормальным уровнем гемоглобина) и 3-я группа – 25 (20,7%) больных с анемией. Распределение по тяжести ЖД среди мужчин и женщин представлены на рисунках 5, 6.

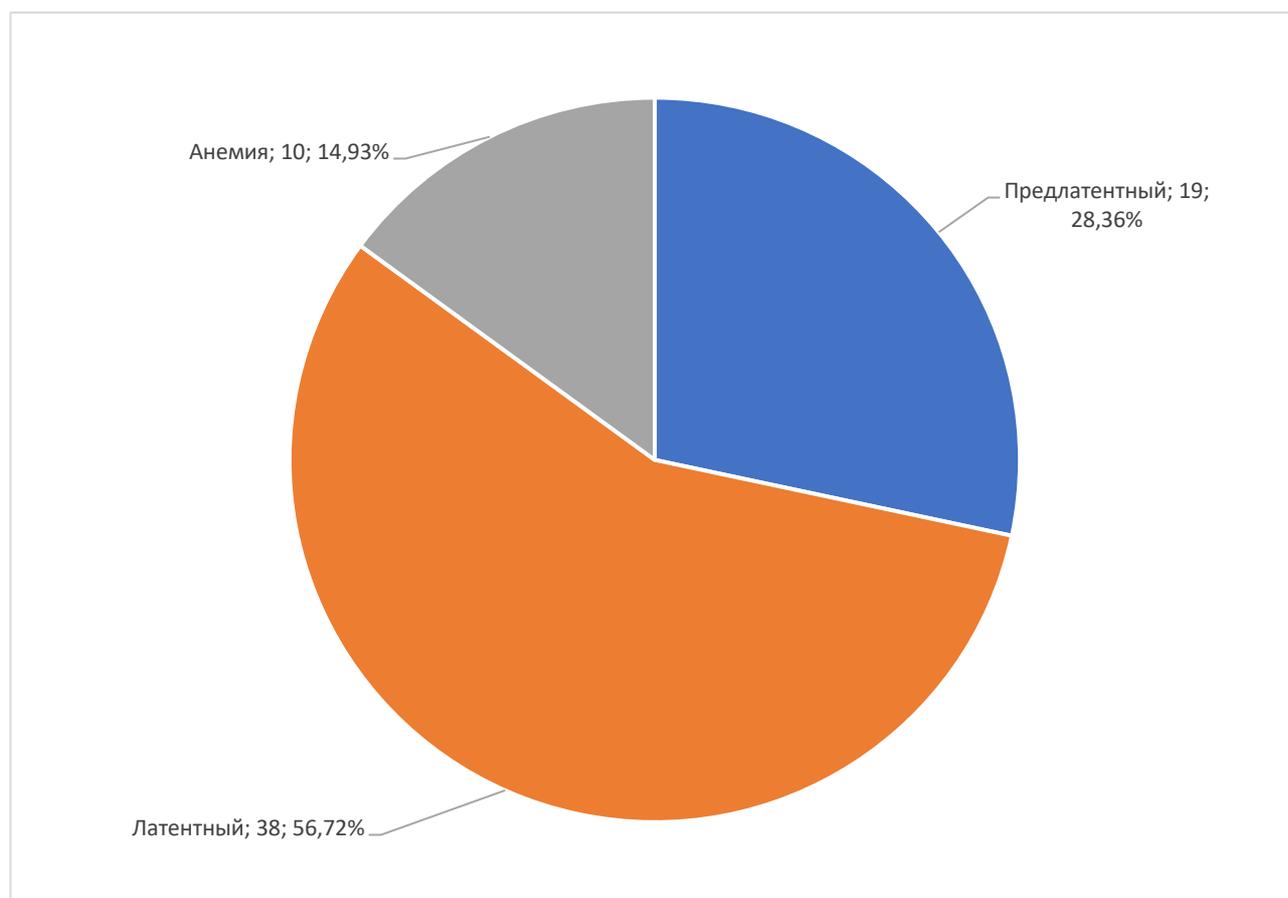


Рисунок 5 – Выраженность ЖД у мужчин

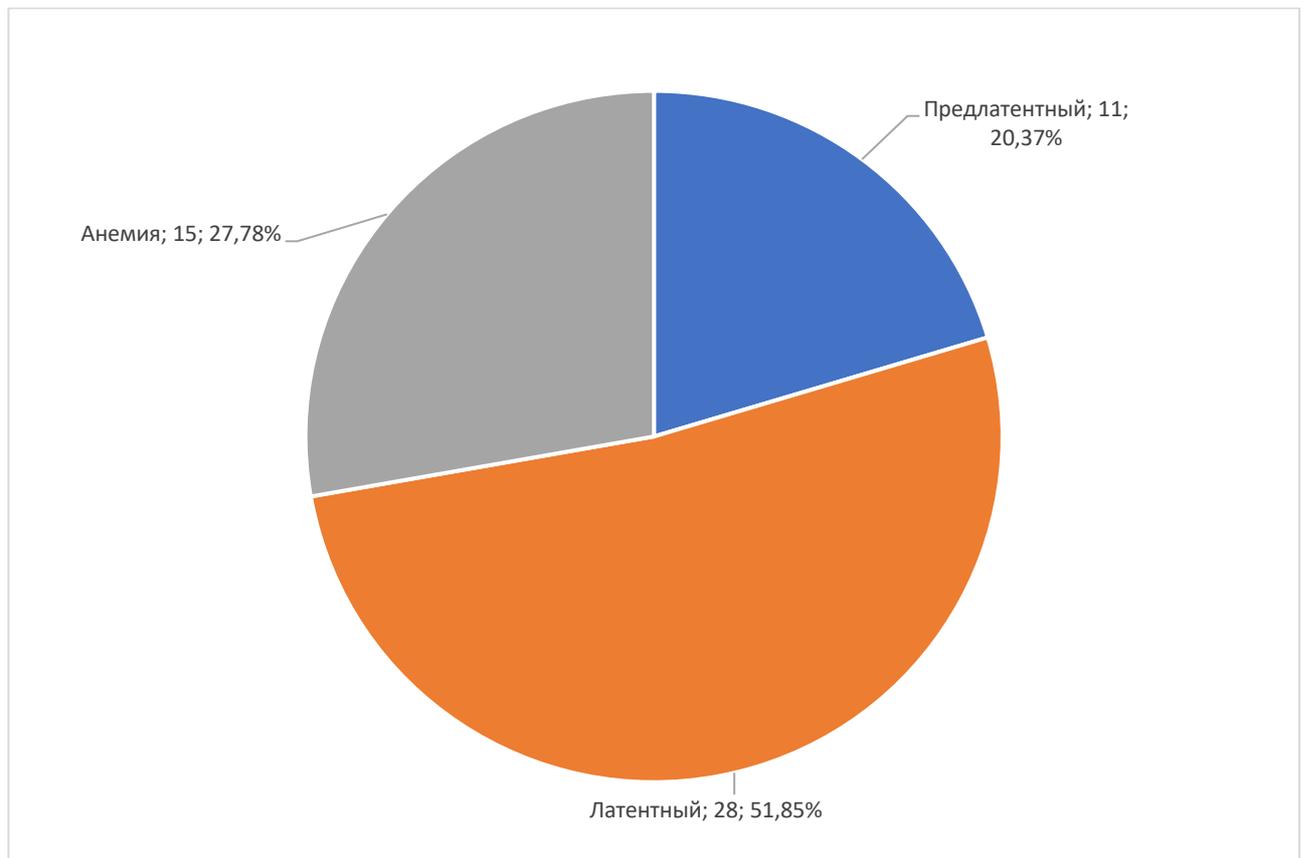


Рисунок 6 – Выраженность ЖД у женщин

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 11.

Таблица 11 – Основные показатели обмена железа в зависимости от патогенеза железодефицита

	«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, $p < 0,05$

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% vs 7,7%, 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. 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.

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 7.

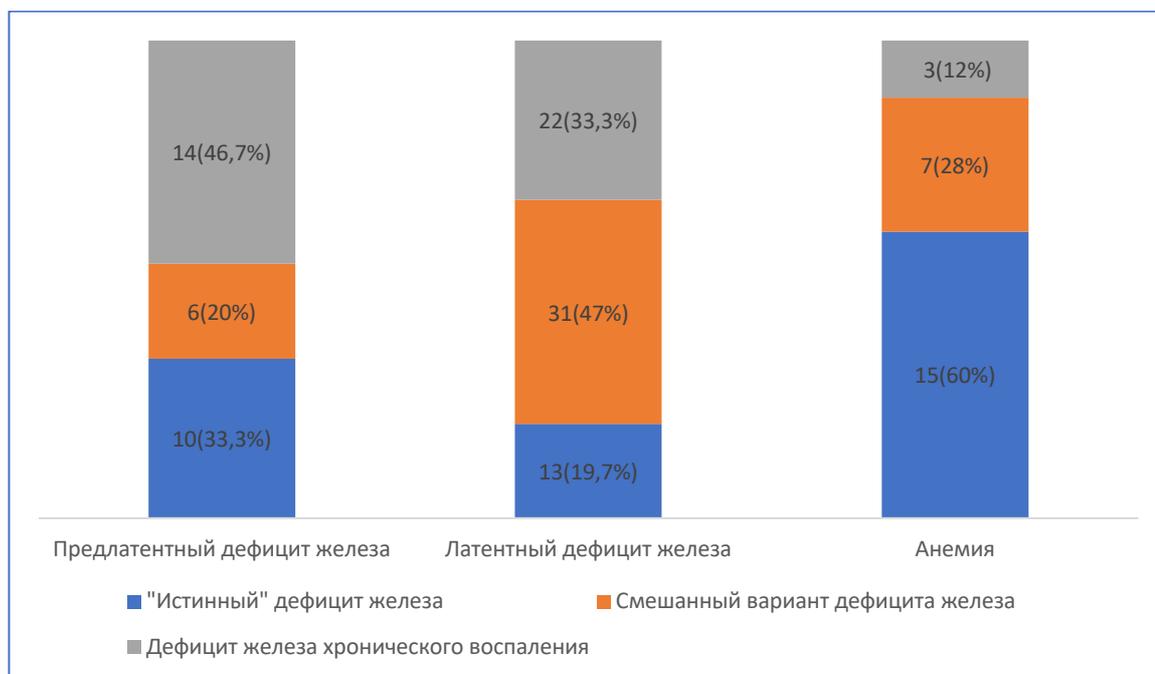


Рисунок 7 – Патогенетические варианты дефицита железа в зависимости от его выраженности

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.

3.5 Влияние эрадикации НР на обмен железа и эффективность терапии препаратами железа

Согласно рекомендациям Маастрихт V, стратегия «выявляй и лечи», определяет необходимость проведения эрадикации при выявлении НР и даже при наличии симптомов неязвенной диспепсии. Также было указано следующее: «...существуют доказательства связи инфекции *H. pylori* с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, дефицитом витамина В12. При этих расстройствах необходимо выявлять *H. pylori* и проводить эрадикацию». Основываясь на этих положениях пациентам была предложена эрадикация НР. Схема эрадикации описана в главе 2.

Из 121 больного от предложенной эрадикации отказались 22 (18,2%) пациента. У остальных 99 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 Fe^{3+} . Терапия препаратами железа проводилась у всех больных с анемией. От приема препаратов железа отказались 38 больных с латентным и предлатентным ЖД, им была проведена антихеликобактерная терапия.

В Таблице 12 представлено распределение больных по проводимой терапии.

Таблица 12 – Распределение больных по тяжести дефицита железа и проводимой терапии

	Пациенты, получившие эрадикационную терапию + препараты железа	Пациенты, получившие только эрадикационную терапию	Пациенты, отказавшиеся от эрадикации и получившие препараты железа
Больные с анемией	25	–	–
Больные с латентным дефицитом железа	34	25	7
Больные с предлатентным дефицитом железа	2	13	15
Итого	61	38	22

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 13 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 13 – 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 x10 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
Средний объем эритроцита (MCV) (фл)	76,4±2,5	88,7±3,4 ¹	81,2±1,8	87,5±2,1 ¹	84,4±1,9	85,1±1,3
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)–(пкг)	27,1±3,2	35,5±2,7 ¹	29,2±1,9	34,2±1,7 ¹	34,3±1,8	35,7±1,7
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)–(г/дл)	34,6±1,9	41,5±2,1 ¹	36,5±1,7	40,8±2,1 ¹	37,8±1,8	39,8±2,7
Фактор микроцитарной анемии (MAF)	10,2±2,1	15,3±1,5 ¹	11,4±1,6	13,7±2,5	11,9±2,1	13,6±0,9

1 – достоверность значений до и после лечения по парному критерию Стьюдента, p<0,05

Результаты оценки эффективности терапии представлены на Рисунке 8.

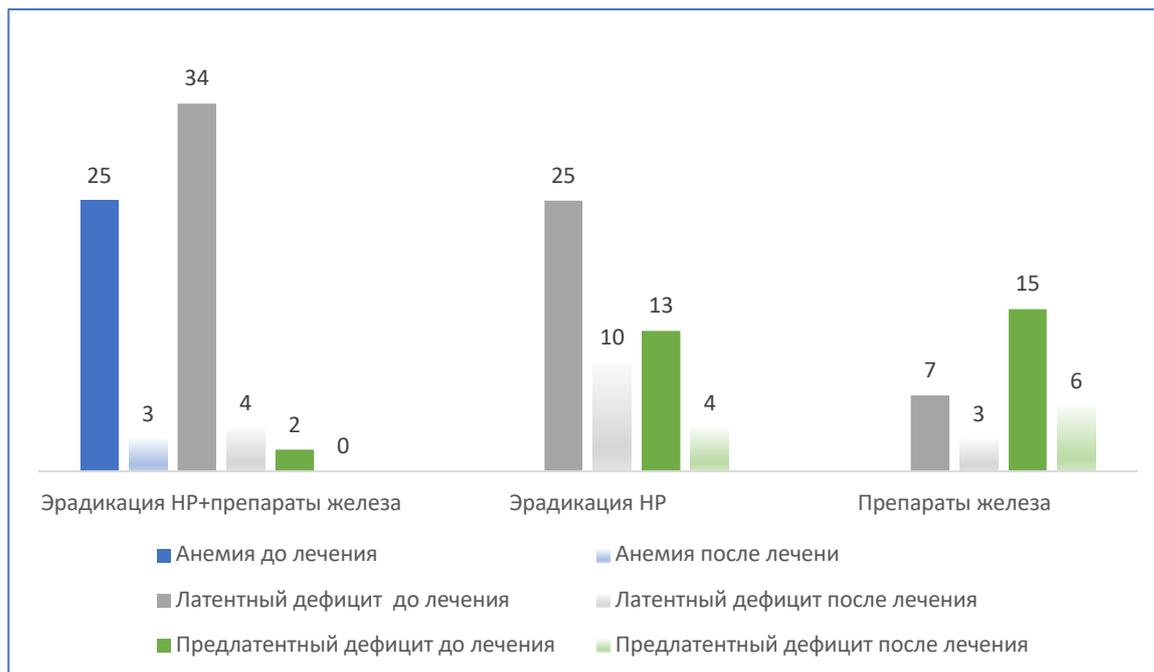


Рисунок 8 – Эффективность лечения железодефицита у больных с HP

Наибольшая эффективность отмечалась при одновременном проведении эрадикации HP 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 железодефицита составляла 60%, а предлатентного дефицита железа 69,2%. При назначении только препаратов железа показатели ЖД были купированы у 57% больных с латентным железодефицитом 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 $\chi^2=65,2$, $p<0,0001$.

Эффективность проводимой терапии была проанализирована в зависимости от эффективности эрадикации HP (Рисунок 9).

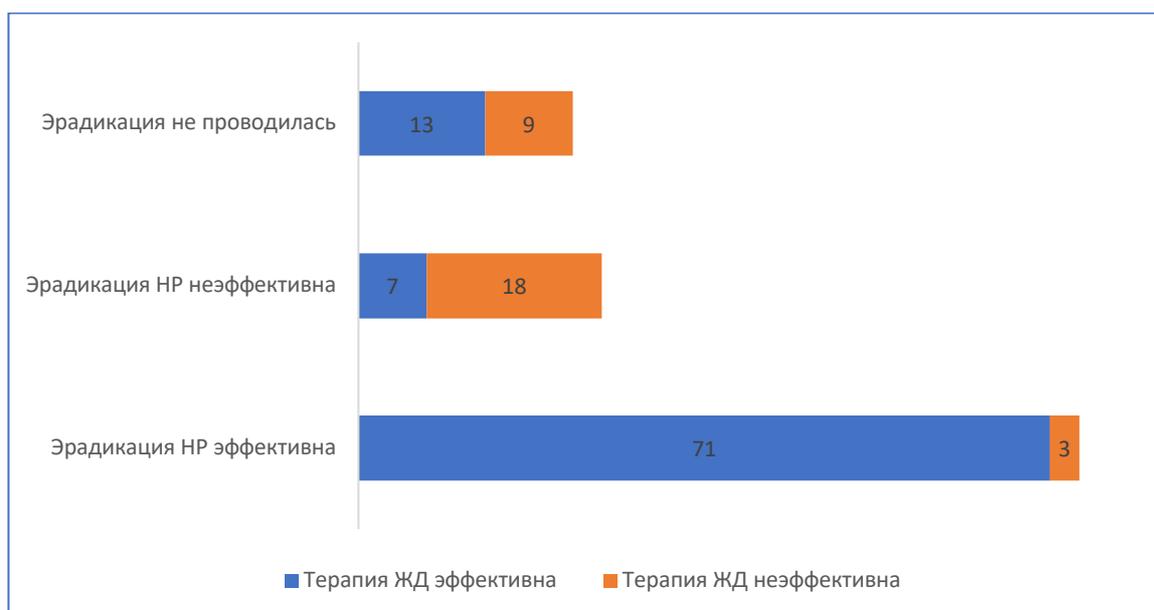


Рисунок 9 – Эффективность лечения дефицита железа в зависимости от эффективности эрадикации НР

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. (Рисунок 10).

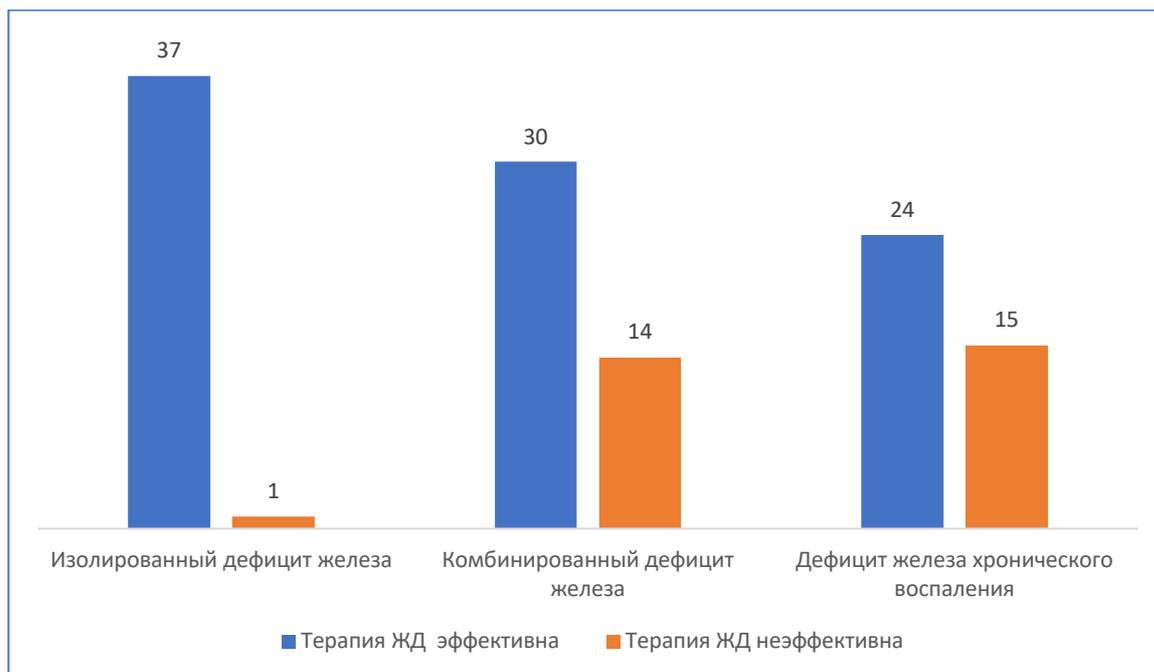


Рисунок 10 – Эффективность лечения ЖД у больных с различными патогенетическими вариантами дефицита железа.

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 $AUC_{ROC} = 0,870$ (0,789–0,928; 95% ДИ), $p < 0,001$.

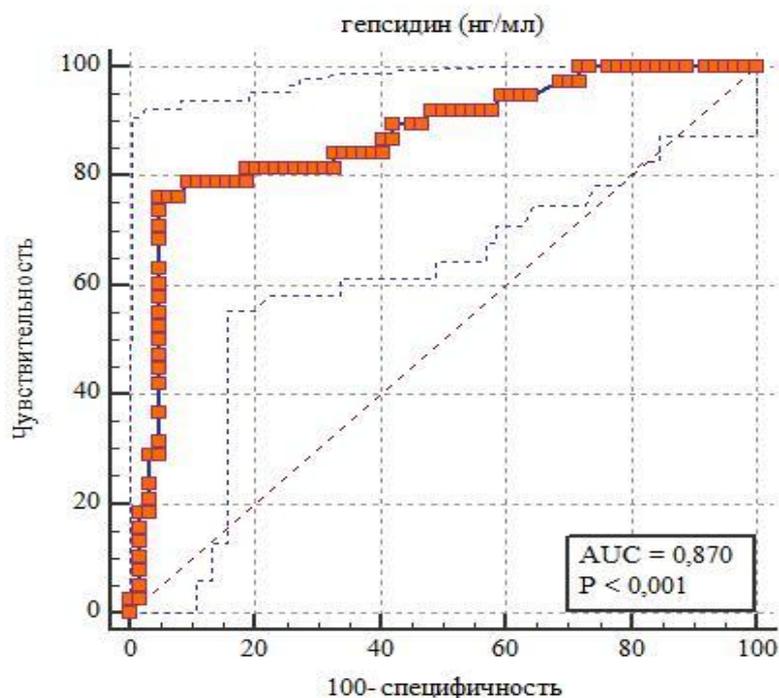


Рисунок 11 – Взаимосвязь между уровнем гепсидина и эффективностью терапии ЖД.

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%).

В период проводимой терапии у 19 (15,7%) пациентов возникли несерьезные нежелательные реакции легкой степени, которые не повлияли на результаты лечения (Таблица 14).

Таблица 14 – Нежелательные реакции у больных на фоне эрадикационной терапии и приема препаратов железа

Нежелательные реакции	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)
Снижение аппетита	2	1	2
Метеоризм	4	2	
Боль в животе	6	3	1
Диарея	4	1	2
Запор	–	–	1
Аллергические реакции	3	2	1
Количество больных с нежелательными реакциями	10	5	4

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.

3.6. Клинические примеры

Для иллюстрации успешности терапии дефицита железа при эффективной или неэффективной эрадикации НР приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Больная Н., 53 года, обратилась с жалобами на ноющие, тупые боли в эпигастральной области, преимущественно после приема пищи, отрыжку

воздухом, сухость кожных покровов, ломкость ногтей, снижение аппетита, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность. Также известно: менопауза 4 года, в течение последних 3-х лет для коррекции АД ежедневно получает Бисопролол (Конкор) 5 мг по назначению терапевта по месту жительства.

Из анамнеза: со слов, дискомфорт в эпигастральной области после приема пищи, снижение аппетита, сухость кожных покровов и ломкость ногтей отмечала в течение последнего года. К врачу не обращалась, самостоятельно не лечилась. В течение последних 2-х недель стал нарастать болевой синдром.

При осмотре: Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост – 162 см, вес – 74 кг. Кожные покровы бледноваты, отеков нет. Отмечена сухость кожи ладоней, голеней. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные.

Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области, чувствительный в проекции сигмовидной кишки и вокруг пупка. Стул, со слов, раз в 2 дня, оформленный, без патологических примесей.

По результатам обследования:

ЭГДС: Пищевод проходим, слизистая бледно-розовая, сосудистый рисунок не изменен. Стенки пищевода эластичны, перистальтика прослеживается во всех отделах. Область пищеводно-желудочного перехода расположена на 40 см от уровня резцов. Z-линия неровная, четкая. Розетка кардии смыкается не полностью. Желудок содержит слизь, слюну, небольшое количество желчи (желудок отмыт), просвет желудка не изменен, не деформирован. Стенки желудка эластичны, складки продольные, перистальтика прослеживается во всех отделах. Слизистая оболочка с очаговой, выраженной гиперемией, отечна в антральном отделе, где по верхнему контуру визуализируются множественные сливные эрозии до 0,2 см с налетом фибрина. При ретроверзии: кардия не полностью охватывает эндоскоп, слизистая свода желудка диффузно-гиперемирована. Пилорический канал округлой формы, зияет. Двенадцатиперстная кишка: просвет луковицы не деформирован, содержит слизь, подкрашенную желчью; слизистая оболочка

гиперемирована, ворсинки несколько сглажены, равномерно покрывают поверхность. Постбульбарные отделы содержат желчь, слизистая оболочка розового цвета, циркулярные складки выражены нормально, ворсинки нормальной длины, равномерно покрывают поверхность слизистой.

Заключение: Недостаточность кардии. Эрозивный гастрит. Бульбит. Эндоскопические признаки дуодено-гастрального рефлюкса.

ФКС: Анальный канал не изменен, сфинктер тоничен. Оценка подготовки по Бостонской шкале 3–3–3. Осмотрены: прямая кишка; сигмовидный, нисходящий, поперечный и восходящие отделы ободочной кишки; слепая кишка. Баугуниевая заслонка: щелевидной формы ориентирована в просвет слепой кишки, функция ее не нарушена. Сигмовидная кишка образует дополнительные петли, подвижна. Стенка: эластичная; тонус нормальный. Слизистая оболочка: розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок: четкий, древовидный.

Заключение: Органической патологии не выявлено. Долихосигма.

УЗИ ОБП: Стеатоз печени. Холестероз желчного пузыря.

Лабораторные исследования.

Определение АГ НР в кале, результат – обнаружен.

¹³C-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori*, результат положительный.

В ОАК: Гемоглобин–114 г/л; Эритроциты – $4,42 \times 10^{12}/л$; Средний объем эритроцита (MCV) – 77,1 фл; Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 25,8 пкг ; Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) – 33,4 г/дл; Фактор микроцитарной анемии (MAF) – 8,7%.

Показатели метаболизма железа: Сывороточное железо – 7,1 (мкмоль/л); ОЖСС – 65,1 (мкмоль/л); Насыщение трансферрина железом 10,9 (%); Трансферрин – 4,65 (г/л); Ферритин – 12 (мкг/мл); Растворимый рецептор трансферрина – 4,7 (мг/л); Гепсидин – 113,4 (нг/мл).

В биохимическом анализе крови: ГГТП-41, остальные показатели (Асат, Алат, общий билирубин, ЩФ, липаза, глюкоза крови и др.) – в пределах нормальных значений.

По результатам обследования пациентке была назначена эрадикационная квадротерапия с висмутом, которую она получала в течение 14 дней. Терапия была предложена на основании положения Маастрихтского консенсуса-5 по изучению *H. pylori*-инфекции и включала следующие препараты: Омепразол 20 мг 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.

Для лечения железодефицита использовали Сорбифер Дурулес (Sorbifer Durules: железа сульфат в количестве, 100 мг Fe^{2+} эквивалентном, аскорбиновая кислота 60 мг) по 1 таблетке в день в течение 2 месяцев. Переносимость лечения удовлетворительная. В начале терапии были отмечены нежелательные реакции в виде метеоризма и диареи не более 2 раз за сутки, которые купировались самостоятельно в течение 5 суток и не потребовали отмены лечения.

При контрольном обследовании через 30 дней отмечен положительный эффект эрадикации: АГ НР в кале не обнаружен.

^{13}C -уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori*, результат отрицательный. Контроль эффективности терапии по показателям обмена железа проводился через 8 недель после начала терапии.

Была отмечена нормализация показателей обмена железа: железо сывороточное – 17,4 мкмоль/л; НТЖ – 30,3; морфологических показателей эритроцитов (MCV – 91,0; MCH – 30,2; MCHC – 33,1; MAF – 11,7%), уровень гемоглобина восстановился до нормального значения – 130 г/л, гепсидин – 21 нг/мл.

Клинический пример 2

Больной С., 51 год, обратился с жалобами на отрыжку воздухом, «голодные боли», возникающие через 1,5–2 часа после приема пищи, периодически боли иррадиируют в спину, общую слабость, снижение работоспособности, нарушение сна, снижение массы тела на 5 кг за последние 2 недели на фоне снижения аппетита.

Из анамнеза: Со слов, около 20 лет страдает хроническим гастродуоденитом с редкими сезонными обострениями. В 2010 г. находился на стационарном лечении с диагнозом: Эрозивный гастрит, ассоциированный с НР (по результатам хеликпилл-теста), от эрадикации НР во время госпитализации отказался.

При осмотре: Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост – 175 см, вес – 78 кг. Кожные покровы бледные. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области, чувствительный в левом подреберье, не вздут. Стул ежедневный, 2 раза в сутки, малыми порциями, без патологических примесей.

На ЭГДС: Пищевод проходим, просвет на всем протяжении не изменен, стенки пищевода эластичны, перистальтика прослеживается во всех отделах. Область пищеводно-желудочного перехода расположена на 40 см от уровня рецов. Z-линия четкая. Нижний пищеводный сфинктер не смыкается. Желудок содержит слизь, слюну, небольшое количество желчи, просвет желудка не изменен, не деформирован. Стенки желудка эластичны, перистальтика прослеживается во всех отделах. Слизистая оболочка диффузно гиперемирована в антральном отделе. При ретроверзии: кардия не полностью охватывает эндоскоп, слизистая свода желудка диффузно-гиперемирована. Пилорический канал округлой формы, зияет. Двенадцатиперстная кишка. Просвет луковицы не деформирован, содержит слизь, подкрашенную желчью; слизистая оболочка гиперемирована, ворсинки несколько сглажены, равномерно покрывают поверхность. Постбульбарные отделы содержат желчь, слизистая оболочка розового цвета, циркулярные складки выражены нормально, ворсинки нормальной длины, равномерно покрывают поверхность слизистой. Большой дуоденальный сосочек –осмотру не доступен.

Заключение: Эндоскопические признаки хронического гастрита. Бульбит. Эндоскопические признаки дуодено-гастрального рефлюкса.

ФКС: Анальный канал не изменен, сфинктер тоничен. Осмотрены: прямая кишка; сигмовидный, нисходящий, поперечный и восходящие отделы ободочной кишки; слепая кишка. Баугуниевая заслонка: губовидной формы ориентирована в просвет слепой кишки, функция ее не нарушена.

Содержимое: помарки жидкого кишечного содержимого. Оценка подготовки по Бостонской шкале 2–3–2.

Просвет: соответствует анатомическим отделам толстой кишки. Стенка: эластичная; тонус нормальный. Слизистая оболочка: розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок: чёткий, древовидный. Заключение: Патологии не выявлено.

УЗИ ОБП: УЗИ признаки стеатоза печени.

Лабораторные исследования:

^{13}C -уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori*, результат – 12.

Анализ кала на НР АГ, результат – обнаружен.

Общий анализ крови:

Гемоглобин – 133 г/л; Эритроциты – $4,64 \times 10^{12}/\text{л}$; Средний объем эритроцита (MCV) – 87,3 фл; Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 28,7 пкг; Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 32,8 г/дл; Фактор микроцитарной анемии (MAF) – 11,6%.

Показатели метаболизма железа: Сывороточное железо – 8,7 (мкмоль/л); ОЖСС – 53,40 (мкмоль/л); Насыщение трансферрина железом – 16,30 (%); Трансферрин – 2,59 (г/л); Ферритин – 63,5 (мкг/мл); Гепсидин – 63,4 (нг/мл).

В биохимическом анализе крови показатели Асат, Алат, общий билирубин, ГГТП, ЩФ, липаза, глюкоза крови и тд. – в пределах нормальных значений.

Учитывая данные анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных исследований, пациенту была предложена 14-дневная эрадикационная квадротерапия с висмутом. Терапия была назначена на основании положения Маастрихтского консенсуса-5 по изучению *H. pylori*-инфекции и включала следующие препараты: Омепразол 20 мг 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.

Для лечения дефицита железа использовали Сорбифер Дурулес (Sorbifer Durules: железа сульфат в количестве, 100 мг Fe^{2+} эквивалентном, аскорбиновая кислота 60 мг) по 1 таблетке в день в течение 2 месяца. Переносимость лечения удовлетворительная. В начале терапии были отмечены нежелательные реакции в

виде дискомфорта в области кишечника и жидкого стула 1–2 раза в сутки, которые купировались самостоятельно в течении 7 суток и не потребовали отмены лечения.

При контрольном обследовании через 30 дней отмечено отсутствие эффективности эрадикационной терапии у данного пациента на фоне клинического улучшения: АГ НР в кале обнаружен. ¹³С-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori*, результат – 9;

Контроль эффективности терапии по показателям обмена железа проводили через 8 недель после начала терапии. Следует отметить отсутствие значимых улучшений со стороны показателей железа:

Сывороточное железо – 9,7 (мкмоль/л); ОЖСС – 66,7 (мкмоль/л); насыщение трансферрина железом – 14,5 (%); Трансферрин – 4,65 (г/л);

Ферритин – 55,8(мкг/мл); Гепсидин – 53,2 нг/мл.

Гемоглобин – 130г/л; MCV – 80,7 фл; MCHC – 33,8 г/дл; MCH – 27,3 пг; Фактор микроцитарной анемии (MAF) – 10, 4%.

Глава 4.

Обсуждение полученных результатов

4.1. Полученные результаты

Одной из задач данного исследования было установление дефицита железа у больных, инфицированных НР. При обследовании 606 пациентов, у 121 больного отмечалось снижение НТЖ менее 17%, что согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению железодефицитной анемии», является признаком дефицита железа. Частота дефицита железа в данной группе больных составила 19,9% (16,8–23,3; ДИ 95%), у мужчин 16,5%, а у женщин – 25,3%. Анемия в обследованной группе пациентов была обнаружена у 25 больных, что составило 4,12% (2,7–6,02; 95% ДИ), у мужчин – 2,5%, у женщин – в 7,5% случаев. Полученные нами результаты в целом согласуются с результатами других исследований. В частности с результатами исследования [105], в котором частота анемии составляла 5,5% в группе 7804 больных, инфицированных НР. Частота ЖД, по данным других работ, в группе больных с НР, составляла от 13,6% [122] до 17% [16], что не расходится с результатами нашего исследования.

Определенные трудности возникали в интерпретации степени ЖД. Традиционно выделяют предлатентный дефицит железа, для которого характерно снижение запасов железа, при отсутствии клинических проявлений и влияния на эритропоэз. Однако в большинстве исследований конкретные лабораторные критерии не приводятся, за исключением «Федеральных рекомендаций: диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». Согласно данным рекомендациям, предлатентным дефицитом железа считается снижение НТЖ при нормальном уровне ферритина. Опираясь на эти рекомендации, к предлатентным состояниям были отнесены больные с НТЖ менее 17% и нормальным уровнем ферритина. Всего такие показатели отмечались у 30 больных, соответственно, частота предлатентного дефицита железа среди

больных с инфекцией НР составляла 4,95% (3,36–7,0; 95% ДИ), 4,7% – среди мужчин, 5,5% – среди женщин.

В качестве критерия ЛДЖ принимали сниженный уровень ферритина при отсутствии анемии. Сниженным уровнем ферритина согласно рекомендациям ВОЗ (WHO GUIDELINE: USE OF FERRITIN CONCENTRATIONS TO ASSESS IRON STATUS IN INDIVIDUALS AND POPULATIONS) считается показатель менее 70 мкг/мл, при наличии инфекционных и воспалительных заболеваний. На основании данных критериев частота ЛДЖ в обследованной группе больных составила 10,9% (8,5–13,7; 95% ДИ), 9,4% – мужчин, 13,9% – женщин.

Одной из основных задач исследования было установление патогенетических вариантов развития дефицита железа. Для установления механизмов развития дефицита железа в обследованной группе больных был проведен корреляционный анализ, который установил положительную корреляционную взаимосвязь между показателями, характеризующими запасы железа (ферритин, НТЖ, сывороточное железо, гемоглобин), но отрицательную между уровнем гепсидина, НТЖ, и гемоглобином. Однако между ферритином и гепсидином, в отличие от других показателей обмена железа, была положительная корреляционная взаимосвязь. Причиной таких корреляционных взаимоотношений является то, что ферритин не только отражает запасы железа в ретикуло-эндотелиальной системе. Экспрессия ферритина может быть вызвана воспалением, обусловленным наличием НР. Повышение уровня гепсидина мы обнаружили у 32,2% больных, при этом средний уровень гепсидина в группе был выше нормы – $75,8 \pm 36,1$ нг/мл.

Повышенный уровень гепсидина у больных с НР был так же отмечен и в других исследованиях [126].

Проведенная работа показала, что группа больных гетерогенна по уровню гепсидина и ферритина. По результатам исследования метаболизма железа нами были выделены следующие группы больных:

Группа пациентов, инфицированных НР, у которых было отмечено повышение уровня гепсидина и ферритина, что свидетельствовало о воспалительном патогенезе дефицита железа, составляла 39 человек. Они были

определены, как пациенты с дефицитом железа «хронического воспаления». Средний уровень гепсидина в этой группе больных составил $189,7+31,1$ нг/мл, а ферритина $349+46,2$ мкг/мл.

Группа больных с ЖД и НР инфекцией, у которых отмечалось снижение уровня ферритина ниже 15 мкг/мл, и при этом не отмечалось повышение уровня гепсидина выше нормальных значений, исчислялась 38 пациентами с «истинным» дефицитом железа. Уровень гепсидина в этой группе в среднем составил $12,4+2,3$ нг/мл, а ферритина – $11,4\pm 0,9$ мкг/мл.

Также среди больных с НР и ЖД была группа больных числом 44 человека с уровнем ферритина от 15 мкг/мл до 70 мкг/л, в среднем $64,4+2,4$ мкг/мл. Уровень гепсидина в данной группе больных был повышен у 22,7% больных и в среднем составил $48,2+20,2$ нг/мл. Патогенез развития дефицита железа в данной группе больных носил, вероятнее всего, комбинированный характер и развивался как за счет воспаления, о чем свидетельствовало повышение уровня гепсидина, так и за счет других механизмов потери железа у больных с инфекцией НР. Данную группу больных мы отнесли к «комбинированному» механизму развития ЖД.

Таким образом, у 31,4% больных, инфицированных НР, был «истинный» дефицит железа, у 36,4% – «комбинированный», а у 32,2% дефицит железа был связан с нарушением обмена железа на фоне хронического воспаления.

Данные патогенетические варианты приводили к развитию ЖД различной степени тяжести от предлатентного дефицита до анемии.

Патогенез дефицита железа оказывал свое влияние на эффективность терапии ЖД. В научной медицинской литературе и раньше сообщалось, что купирование дефицита железа связано с эффективностью лечения воспаления – т.е. эффективностью эрадикации НР. В частности Sarmaz и соавт. [126] при оценке эффективности четырехкомпонентной терапии НР отметили, что эффективность лечения ЖД в группе больных, у которых эрадикация была неуспешной, была ниже. Аналогичные результаты были получены и в работах Choe и соавторов [31, 33], Macdougall и соавторов [98], Xia и соавторов [156]. Исследования Kureksi и соавторов оценивали возможность купирования ЖД только за счет эрадикации НР

и, по их результатам, эрадикация НР даже без терапии препаратами железа приводила к уменьшению лабораторных проявлений ЖД.

В данной работе также было проведено как совместное лечение НР инфекции и ЖД, так и эрадикационная терапия без применения препаратов железа. У больных, отказавшихся от эрадикации, проводилось только лечение ЖД. Эффективность эрадикации составила 73,7%. Достоверной разницы в эффективности эрадикации между пациентами, получившими только эрадикационную терапию и больными, осуществившими эрадикационную терапию и лечение препаратами железа, не было.

Наибольшая эффективность терапии препаратами железа была у больных с успешной эрадикацией и одновременным приемом препаратов железа. Она была успешной у 95,9% больных. При неэффективной терапии НР в данной группе больных эффективная терапия препаратами железа была отмечена у 50% больных.

При успешном проведении только эрадикации НР, дефицит железа был купирован у 96% больных, а при неэффективной эрадикации показатели обмена железа не восстановились до нормальных значений ни у одного пациента.

Эффективная терапии препаратами железа без проведения эрадикации НР отмечалась у 59% больных.

Эффективность эрадикации была тесно связана со снижением уровня гепсидина, регулирующего всасывание железа. На такую взаимосвязь указывал Sarmaz и соавторами [126] в своей работе по оценке эффективности четырехкомпонентной эрадикационной терапии с препаратами висмута в качестве терапии первой линии для эрадикации *H. pylori* у пациентов с ЖДА неясной этиологии. Это достоверно подтверждается и в нашем исследовании.

Наличие взаимосвязи между эффективностью терапии и уровнем гепсидина доказано результатами ROC анализа, $AUC_{ROC} = 0,870$ (0,789–0,928; 95% ДИ), $p < 0,001$. 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%).

4.2. Предложенный алгоритм диагностики и лечения

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 терапии в связи с низкой эффективностью такой терапии.

Список сокращений и условных обозначений

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АФК – активная форма кислорода

ВОЗ – Всемирная организации здравоохранения

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ДИ – доверительный интервал

ЖД – дефицит железа

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛДЖ – латентный дефицит железа

НЯК – неспецифический язвенный колит.

ЩФ – щелочные фосфатаза

DMT-1 – транспортер двухвалентных металлов-1

НР – *Helicobacter pylori*

ОР – отношение шансов

Список литературы

1. Afifi RAR, Ali DK, Shaheen IAM. A localized casecontrol study of extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pediatr* 2011; 78:418–22; PMID:21165719;
2. Agarwal R. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease: uncertainties and cautions. *Hemodial Int.* 2017;21(suppl 1):S78–S82.
3. Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176–180.
4. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112(2): 219–230.
5. Andrews SC, Robinson AK, Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27(2–3): 215–237.
6. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016; 91: 31–8.
7. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:338–347.
8. Auerbach M, James SE, Nicoletti M, Lenowitz S, London N, Bahrain HF, Derman R, Smith S. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant IronDeficient Gravidas. *Am J Med*, 2017 Dec, 130(12): 1402–1407.
9. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(1):12–23.
10. Azab SF, Esh AM. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013; 92(11): 1477–1483.

11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals Internal Med* 2010; 152(2): 101–113.
12. Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, Kotiloglu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(2): 146–151.
13. Bereswill S, Greiner S, van Vliet AHM, Waidner B, Fassbinder F, Schiltz E, Kusters JG, Kist M. Regulation of ferritin-mediated cytoplasmic iron storage by the ferric uptake regulator homolog (Fur) of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2000; 182: 5948–5953.
14. Bereswill S, Waidner U, Odenbreit S, Lichte F, Fassbinder F, Bode G, Kist M. Structural, functional and mutational analysis of the pfr gene encoding a ferritin from *Helicobacter pylori*. *Microbiology* 1998; 144: 2505–2516.
15. Berg DE, Hoffman PS, Appelmek BJ, Kusters JG. The *Helicobacter pylori* genome sequence: genetic factors for long life in the gastric mucosa. *Trends Microbiol* 1997; 5: 468–474.
16. Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr; 96(4):1014–1018.
17. Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhitkiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Voinovan I.N., Embutnieks I.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russ.)
18. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017 Dec 8, 2017(1): 152–159.
19. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*, 2017 Dec, 296(6): 1229–1234.
20. Cable RG, Brambilla D, Glynn SA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Effect of iron

supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation. *Transfusion*. 2016;56(8):2005–2012.

21. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133: 30–9.

22. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832–43.

23. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017;31(4):225–233.

24. Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C, Delle Fave G, Annibale B. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1753–1761.

25. Capurso G, Martino M, Grossi C, Annibale B, Delle Fave G. Hypersecretory duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: a four-year follow-up study. *Dig Liv Dis* 2000; 32: 119–124.

26. Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, Ortiz M. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 326–332.

27. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):15-31.

28. Cherian S, Forbes DA, Cook AG, Sanfilippo FM, Kemna EH, Swinkels DW, Burgner DP. An insight into the relationships between hepcidin, anemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. *PLoS One* 2008; 3: e4030.

29. Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child*. 2000;82:136–40.

30. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003; 88:178; PMID:12538339;

31. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter*. 1999;4:135–139
32. Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr*. 2001;139:100–104.
33. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr*. 2000;89:154–157.
34. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, Gabazza EC. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 980–985.
35. Choudhury N, Aimone A, Hyder SM, Zlotkin SH. Relative efficacy of micronutrient powders versus iron-folic acid tablets in controlling anemia in women in the second trimester of pregnancy. *Food Nutr Bull*, 2012, 33(2): 142–149.
36. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, Palumbo A, Tortora R, Amoruso D, Mazzacca G. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36(7): 455–460.
37. Clark MA, Goheen MM, Fulford A, et al. Host iron status and iron supplementation mediate susceptibility to erythrocytic stage *Plasmodium falciparum*. *Nat Commun*. 2014;5: 4446.
38. Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol* 2016;1:539–47
39. Condrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci* 1999; 318: 213–219.
40. Cook JD, Reddy MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(1):117–120.
41. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Dig Dis Sci* 1991; 36(11): 1529–1536.

42. Crichton RR, Danielsson BG, Geisser P. Iron metabolism: biologic and molecular aspects. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th ed. Bremen: UNI-Med Verlag AG 2008, 14–24.
43. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1–15.
44. Dev, Som, and Jodie L Babitt. “Overview of iron metabolism in health and disease.” *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* vol. 21 Suppl 1, Suppl 1 (2017): S6–S20.
45. Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 469–472.
46. Doig P, Austin JW, Trust TJ. The *Helicobacter pylori* 19.6-kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *J Bacteriol* 1993; 175: 557–560.
47. Duque X, Moran S, Mera R, Medina M, Martinez H, Mendoza ME, Torres J, Correa P. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch Med Res.* 2010;41:38–45.
48. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, Williams C, Ardill JE, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113: 15–24.
49. Evans DJ, Evans DG Jr, Takemura T, Nakano H, Lampert HC, Graham DY, Granger DN, Kvietys PR. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995; 63: 2213–2220.
50. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis.* 2009;199:652–660.
51. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4644–4652

52. Frazier BA, Pfeifer JD, Russell DG, Falk P, Olsen AN, Hammar M, Westblom TU, Normark SJ. Paracrystalline inclusions of a novel ferritin containing nonheme iron, produced by the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*: evidence for a third class of ferritins. *J Bacteriol* 1993; 175: 966–972.
53. Furuta T, Baba S, Takashima M, Futami H, Arai H, Kajimura M, Hanai H, Kaneko E. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric juice pH. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 357–363.
54. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al; AEGIS Study Group. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):579–588.
55. Ge R, Sun X. Iron trafficking system in *Helicobacter pylori*. *Biometals* 2012; 25(2): 247–258.
56. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, Dunaway E, Gold BD, Feng Z, Parkinson AJ. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis*. 2006;193:537–546.
57. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *HemaSphere*. 2018;2(3):e40
58. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol*. 2018;107(1):16–30.
59. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4): 848–863.
60. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz E. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database System Rev* 2004; 19(6): 617–629.
61. Gobert AP, Asim M, Piazuolo MB, Verriere T, Scull BP, de Sablet T, Glumac A, Lewis ND, Correa P, Peek RM Jr, Chaturvedi R, Wilson KT. Disruption of nitric oxide

- signaling by *Helicobacter pylori* results in enhanced inflammation by inhibition of heme oxygenase-1. *J Immun* 2011; 187(10): 5370–5379.
62. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 2010: 2–8.
63. Guo Y, Guo G, Mao X, Zhang W, Xiao J, Tong W, Liu T, Xiao B, Liu X, Feng Y, Zou Q. Functional identification of HugZ, a heme oxygenase from *Helicobacter pylori*. *BMC Microbiol* 2008; 8(1): 226–237.
64. Gwamaka M, Kurtis JD, Sorensen BE, et al. Iron deficiency protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria and death in young children. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8): 1137–1144.
65. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326–333.
66. Holm C. Intravenous iron treatment in the puerperium. *Dan Med J*. 2018;65(4): B5471.
67. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol: WJG* 2002; 18(11): 1202–1207.
68. Hooi J.K., Lai W.Y, Ng W. K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. – 2017. – Vol.153, N 2. – P. 420–429.
69. Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic irondeficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019240.
70. Hu, Y. et al. Study on the anemia status of Chinese urban residents in 2010–2012. *Chin J Prev Med* 50, 213–216 (2016).
71. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and metaanalysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2016

72. IARC Working Group. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1–241.
73. Isaka Y, Fujii H, Tsujimoto Y, Teramukai S, Hamano T. Rationale, design, and characteristics of a trial to evaluate the new phosphate iron-based binder sucroferriic oxyhydroxide in dialysis patients with the goal of advancing the practice of E.B.M. (EPISODE). *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(4): 967–972.
74. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742.
75. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. 2014. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 123: 615–624.
76. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e415–e425.
77. Kim H.Y., Kim N., Kim S. M. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Korean Health Personnel. *Gut Liver*. – 2013. – Vol. 7, N 6. – P. 648–654.
78. Koga T, Shimada Y, Sato K, Takahashi K, Kikuchi I, Okazaki Y, Miura T, Katsuta M, Iwata M. Contribution of ferrous iron to maintenance of the gastric colonization of *Helicobacter pylori* in miniature pigs. *Microbiol Res* 2002; 157(4): 323–330.
79. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49(3): 330–334.
80. Kozek-Langenecker SA et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*, 2017 Jun, 34(6): 332–395.
81. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118(12): 3222–3227.

82. Krishnamurthy P, Xie T, Schuetz JD. The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacol Ther* 2007; 114(3): 345–358.
83. Kuipers EJ, Pena AS, Festen HPM, Meuwissen SGM, Uytterlinde AM, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525–1528.
84. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 9: 59–69.
85. Kulnigg-Dabsch S, Resch M, Oberhuber G, Klinglmueller F, Gasche A, Gasche C. Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test. *Semin Hematol* 2018; 55: 256–61.
86. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V, Ozcan O. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr*. 2005;51:166–169.
87. Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V. Epidemiological studies in gastroenterology: Long-term Siberian experience of *Helicobacter pylori* and related diseases. *Experimental and Clinical gastroenterology*. – 2015. – № 3. – С. 4–10.
88. Laso-Morales M, Jerico C, Gómez-Ramírez S, et al. Preoperative management of colorectal cancer-induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort. *Transfusion*. 2017; 57(12):3040–3048.
89. Lee JH, Choe YH, Choi YO. The expression of iron repressible outer membrane proteins in *Helicobacter pylori* and its association with iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2009; 14(1): 36–39.
90. Lee T, Clavel T, Smirnov K, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017; 66(5):863–871.
91. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and metaanalysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f4822.

92. Liu L, Xiao Y, Zou B, Zhao LL. Study of the significance of iron deficiency indexes and erythrocyte parameters in anemic pregnant women and their newborns. *Genet Mol Res*, 2015 Apr 15, 14(2): 3501–3508.
93. Lombard M, Chua E, O’Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997; 40: 435–439.
94. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907–16.
95. Low MS, Grigoriadis G. Iron deficiency and new insights into therapy. *Med J Aust*, 2017 Jul 17, 207(2): 81–87.
96. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89(1):28–39.
97. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al; FIND–CKD Study Investigators. FIND–CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(11):2075–2084.
98. Mahalanabis D, Islam MA, Shaikh S, Chakrabarty M, Kurpad AV, Mukherjee S, Sen B, Khaled MA, Vermund SH. Haematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection. *Br J Nutr.* 2005;94:969–975
99. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012; 61(5): 646–664.
100. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection–the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* – 2017. – Vol.66, N 1. – P. 6–30.
101. Martínez García RM. Supplements in pregnancy: the latest recommendations. *Nutr Hosp*, 2016 Jul 12, 33(Suppl 4): 336.

102. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*. 2013;122(6):885–892.
103. Mastromarino P. et al. Helicobacter pylori infection among healthcare workers: further investigation is needed. *J Hosp Infect.* –2007. – Vol.66, N 3. – P. 297–298.
104. McKie AT, Latunde-Dada GO, Miret S, McGregor JA, Anderson GJ, Vulpe C D, Wrigglesworth JM, Simpson RJ. Molecular evidence for the role of a ferric reductase in iron transport. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 722–724.
105. Mei-Yan Xu, Bing Cao, Bao-Shi Yuan, Jian Yin¹, Lan Liu & Qing-Bin Lu / Association of anaemia with Helicobacter pylori infection: a retrospective study // *Scientific REPORTS* |7: 13434 www.nature.com/scientificreports (2017)
106. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, et al. “Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management” (SIR4PBM). *Perioper Med (Lond)*. 2017;6:5.
107. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and Helicobacter pylori infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology*. 1998 Aug; 115(2):268–274.
108. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twicedaily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989
109. Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between Helicobacter pylori infection and anemia age dependent? *Helicobacter* 2010; 15:467–72; PMID:21083753;
110. Muhsen, K. & Cohen, D. Helicobacter pylori Infection and Anemia. *Am J Trop Med Hyg* 89, 398–398 (2013)
111. Muñoz Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopathology of iron metabolism: diagnostic and therapeutic implications. *Nefrologia* 2005; 25(1): 9–19.
112. Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, Knight M. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Glob Health*, 2016 Apr 7, 1(1): e000026.

113. Nakao K, Imoto I, Ikemura N, Shibata T, Takaji S, Taguchi Y, Misaki M, Yamauchi K, Yamazaki N. Relation of lactoferrin levels in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection and with the degree of gastric inflammation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(6): 1005–1011.
114. Namavar F, Sparrius M, Veerman ECI, Appelmelk BJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Neutrophil-activating protein mediates adhesion of *Helicobacter pylori* to sulfated carbohydrates on high-molecular-weight salivary mucin. *Infect Immun* 1998; 66: 444–447.
115. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica* 2006; 91(6): 727–732.
116. Neuberger A, Okebe J, Yahav D, Paul M. Oral iron supplements for children in malariaendemic areas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD006589.
117. Oti-Boateng P, Seshadri R, Petrick S, Gibson RA, Simmer K. Iron status and dietary iron intake of 6–24-month-old children in Adelaide. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 250–253
118. Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. The role of prohepcidin in anemia due to *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(5): 425–431.
119. Peach HG, Bath NE, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust*. 1998;169:188–90.
120. Peters C. et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. – 2011. – Vol.31, N 11. – P154.
121. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4): 645–652.
122. Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AMC, Rocha GA, Carvalho SD, Bittencourt PF, de Castro LP, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013; 8: e68833; PMID:23861946;

123. Rhee PF, Aloji M, Biron IA, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on transitional care in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(9):1032–1038.
124. Roman L., Lukyanchuk R, Sablin O. Prevalence of *H. pylori* Infection and Atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36, N 8. – P. 4129–4138.
125. Ruiz B, Rood JC, Fontham ETH, Malcom GT, Hunter FM, Sobhan M, Johnson WD, Correa P. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti *Helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 4: 533–539.
126. Sapmaz, F., Başığit, S., Kalkan, İ. H., Kısa, Ü., Kavak, E. E., & Güllü, S. (2016). The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(9–10), 335–340.
127. Sargent PJ, Farnaud S, Evans RW. Structure/function overview of proteins involved in iron storage and transport. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2683–2693.
128. Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, Alam NH, Ahmed T, Alam N, Salam MA, Beglinger C, Gyr N, Fuchs GJ. Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology*. 2008;135:1534–1542.
129. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: communitybased, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9505):133–143.
130. Schaefer B, Wurtinger P, Finkenstedt A, et al. " Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167146.
131. Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood*. 2015;126(17):1971.
132. Schwarz P, Kübler JA, Strnad P, Müller K, Barth TF, Gerloff A, Feick P, Peyssonnaud C, Vaulont S, Adler G, Kulaksiz H. Hepcidin is localised in gastric parietal

cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2012; 61(2): 193–201.

133. Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a seroepidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:754–7.

134. Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Farahani Z, Ebrahimiinasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*, 2017 Mar, 56(2): 901–908.

135. Shulyant'eva N.V., Drozdov V.N., Serebrova S.Y., Starodubcev A.K., Shih E.V. The value of the *h.pylori* infection in the development of iron deficiency. *Experimental and Clinical gastroenterology*. 2018;154(6): 105–110.

136. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clin Biochem Rev* 2006; 27(1): 5.

137. Sipponen P, Kekki M, Seppala K, Siurala M. The relationship between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 103–118.

138. Soglu OD, Gürkze S, Saglam AT, Sıdkıy S, Saner G. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007; 49:858–63; PMID:18045286;

139. Stoffel N, Zimmermann MB, Zeder C, Brittenham G, Moretti D. In anaemic women, daily oral iron supplementation increases hepcidin and decreases iron absorption compared to alternate day dosing. In: *Proceedings from the 2018 European Iron Club Annual Meeting*; 8–11 February 2018; Zurich, Switzerland. Abstract 61.

140. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in irondepleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e524–e533.

141. Tan S, Noto JM, Romero-Gallo J, Peek RM Jr, Amieva MR. *Helicobacter pylori* perturbs iron trafficking in the epithelium to grow on the cell surface. *PLoS Pathog* 2011;7(5): e1002050.

142. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal sideeffects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2): e0117383.
143. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karpk PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539–547.
144. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(2): 209–224.
145. van Vliet AHM, Bereswill S, Kusters JG. Ion metabolism and transport, In Mobley HLT, Mendz GL, and Hazell SL, editors, *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. ASM Press 2001, Washington, D.C.: pp. 193–206.
146. van Vliet AHM, Stoof J, Vlasblom R, Wainwright SA, Hughes NJ, Kelly DJ, Bereswill S, Bijlsma JJ, Hoogenboezem T, Vandenbroucke-Grauls CM, Kist M, Kuipers EJ, Kusters JG. The role of the ferric uptake regulator (Fur) in regulation of *Helicobacter pylori* iron uptake. *Helicobacter* 2002; 7: 237–244.
147. Vavina O.V., Puchko T.K., Umralieva M.A. Iron deficiency anemia in pregnancy and its correction. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(13):73–76
148. Velayudhan J, Hughes NJ, McColm AA, Bagshaw J, Clayton CL, Andrews SC, Kelly DJ. Iron acquisition and virulence in *Helicobacter pylori*: a major role for FeoB, a high-affinity ferrous iron transporter. *Mol Microbiol* 2000; 37: 274–286.
149. Waidner B, Greiner S, Odenbreit S, Kavermann H, Velayudhan J, Stahler F, Guhl J, Bisse E, van Vliet AHM, Andrews SC, Kusters JG, Kelly DJ, Haas R, Kist M, Bereswill S. Essential role of ferritin Pfr in *Helicobacter pylori* iron metabolism and gastric colonization. *Infect Immun* 2002; 70: 3923–3929.

150. Wandersman C, Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores. *Annu Rev Microbiol* 2004; 58: 611–647.
151. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. In: Sleisinger MH, Fordtran JS, editors. *Gastrointestinal Disease*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1993; pp. 545–571.
152. Wish JB, Aronoff GR, Bacon BR, et al. Positive iron balance in chronic kidney disease: how much is too much and how to tell? *Am J Nephrol*. 2018;47(2): 72–83.
153. World Health Organization. 2016. Global Health Observatory data repository: prevalence of anaemia in women Accessed May 2, 2018
154. World Health Organization. 2016. Global Health Observatory data repository: anaemia in children <5 years by region Accessed May 2, 2018
155. World Health Organization. Use of Multiple Micronutrient Powders for Point-of-Use Fortification of Foods Consumed by Infants and Young Children Aged 6–23 Months and Children Aged 2–12 Years. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
156. Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by *H. pylori* eradication. *Br J Nutr*. 2012;108:357–362.
157. Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu JJ. Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to *H. pylori* acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation. *Helicobacter* 2005; 10:249–55; PMID:15904483
158. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, Stitham S, Gold BG, Gunter EW, Looker AC, Parkinson AJ, Nobmann ED, Petersen KM, Ellefson M, Schwartz S. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 1997; 277: 1135–1139.
159. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, Toita N, Takahashi M, Yamamoto S, Ogasawara N, Shiraishi T. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 2015;20(5):334–42.

160. Yusrawati Rina G, Indrawati LN, Machmud R. Differences in brain-derived neurotrophic factor between neonates born to mothers with normal and low ferritin. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(2): 389–392
161. Zaharova N.V., Simanenkova V.I., Sablin O.A., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroenterological patients in Saint Petersburg. *Pharmateka*. – 2016. – № 5(16). – С. 33–39.
162. Zarshenas N, Nacher M, Loi KW, Jorgensen JO. Investigating nutritional deficiencies in a group of patients 3 years post laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2016;26:2936–43.
163. Zhang DL, Wu J, Shah BN, et al. Erythrocytic ferroportin reduces intracellular iron accumulation, hemolysis, and malaria risk. *Science*. 2018;359(6383):1520–1523.
164. Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6): 1406–1415.