

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-130-135>

Частота дефицита железа и его патогенез у больных с инфекцией *H. pylori*

Шулятьева Н. В., Дроздов В. Н., Ших Е. В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

✉ Для переписки:

Шулятьева Нина Васильевна
ninagunilla@gmail.com

Шулятьева Нина Васильевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Резюме

Было обследовано 606 пациентов (405 мужчин и 201 женщина), инфицированных *HP*, у 121 (м 67; ж 54) были обнаружены клинические или клиничко-лабораторные признаки дефицита железа, частота железодефицита в обследованной группе больных с *HP* составила 19,9% (16,8–23,3; ДИ 95%). У 25 (20,7%) была выявлена анемия, у 66 (54,5%) человек установлен латентный дефицит железа, у 30 (24,8%) отмечалось только снижение НТЖ, что характерно для предлатентного дефицита железа. У 38 (31,4%) обследуемых был выявлен «истинный» дефицит железа, у 44 (36,4%) — комбинированный вариант железодефицита, а у 39 (32,2%) пациентов дефицит железа развивался вследствие хронического воспаления. Выявлена достоверная разница в уровне гепсидина у больных с различными вариантами дефицита железа. Так, у пациентов с «изолированным» дефицитом железа он составлял $12,4 \pm 2,3$ нг/мл, vs $48,2 \pm 20,2$ нг/мл vs $189,7 \pm 31,1$ нг/мл у больных с комбинированным патогенетическим вариантом дефицита железа и у больных с дефицитом железа хронического воспаления соответственно.

Ключевые слова: дефицит железа, *H. pylori*, гепсидин, воспаление

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-130-135>

Incidence of iron deficiency and its pathogenesis in patients with *H. pylori* infection

N. V. Shulyat'eva, V. N. Drozdov, E. V. Shikh

FGAOU VO First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8, building 2, Moscow, 119991, Russia

For citation: Shulyat'eva N. V., Drozdov V. N., Shikh E. V. Incidence of iron deficiency and its pathogenesis in patients with *H. pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 130–135. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-130-135

Nina V. Shulyatyeva, Graduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-8744-1604

✉ Corresponding author:

Nina V. Shulyatyeva
ninagunilla@gmail.com

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Summary

606 patients (405 men and 201 women) with *HP* infection were examined, 121 (m 67; f 54) found clinical or clinical and laboratory signs of iron deficiency, the frequency of iron deficiency in the examined group of patients with *HP* was 19.9% (16.8–23.3; CI 95%). 25 (20.7%) were diagnosed with anaemia, 66 (54.5%) patients had a latent deficit of iron, 30 patients (24.8%) showed only a decrease in TS, which is typical for pre-latent iron deficiency. 38 (31.4%) patients had a «true» iron deficiency, 44 (36.4%) patients had a combined variant of iron deficiency, and 39 (32.2%) iron deficiency developed as a result of chronic inflammation.

There was a significant difference in the level of hepcidin in patients with different options for iron deficiency. In patients with “isolated” iron deficiency, it was 12.4 ± 2.3 ng/ml, vs 48.2 ± 20.2 ng/ml vs 189.7 ± 31.1 ng / ml in patients with a combined pathogenic variant of iron deficiency and in patients with iron deficiency of chronic inflammation, respectively.

Keywords: iron deficiency, *H. pylori*, hepcidin, inflammation

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Результаты ряда эпидемиологических исследований показывают наличие взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* (HP) и анемией, что позволяет классифицировать дефицит железа как осложнение HP инфекции [1]. По данным метаанализа отмечается достоверная взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и анемией с OR 1,15 (95% ДИ 1,00–1,32) [2]. По данным Mei-Yan Xu и соавторов, распространенность анемии увеличивается до 5.5% у больных с инфекцией *H. pylori* по сравнению с группой с отрицательными результатами исследования на HP, относительный риск анемии у больных с HP по данным этого исследования составлял 1,19 (OR = 1.19; 95% ДИ), также был повышен риск развития анемии средней и тяжелой степени тяжести, OR составлял 1.39 (95% Ки: 1.06, 1.54; $p = 0.019$) [3]. Эпидемиологические исследования у детей также продемонстрировали взаимосвязь между инфекцией HP, снижением уровня ферритина и частотой железодефицита [4,5,6]. По данным Queiroz DMM и соавторов, в 32.3% случаев железодефицитной анемии (ЖДА) и 13,6% железодефицита (ЖД) в США могли быть связаны с инфекцией *H. pylori* [7], сходные результаты были получены и при изучении анемии и HP у детей в Турции [8]. Milman N и соавторы в своем исследовании

показали, что у мужчин и у женщин после менопаузы, инфицированных *H. pylori*, отмечались более низкие средние уровни ферритина сыворотки, чем у больных неинфицированных HP. В 1998 году в Дании было проведено исследование уровня сывороточного ферритина, гемоглобина и IgG к *H. pylori* среди 2794 взрослых. Исследование показало, что сывороточный уровень ферритина снижен у людей с повышенным уровнем IgG к *H. pylori*, что также свидетельствует о том, что HP инфекция влияет на метаболизм железа [9]. Было выявлено, что концентрация ферритина у инфицированных женщин была значительно ниже, чем у неинфицированных женщин, несмотря на одинаковое ежедневное потребление железа [10]. 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 [11]. По мнению большинства экспертов, *H. pylori* гастрит является инфекционным заболеванием независимо от симптомов и осложнений [12]. Из чего следует, что одним из важных факторов, влияющих на обмен железа у больных с инфекцией HP, является

воспалительный фактор, действующий через систему регулирования обмена железа гепсидином. Уровень гепсидина регулируется уровнем железа в печени, воспалением, гипоксией и развитием анемии. Гепсидин в свою очередь 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 [13]. Показано, 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» [14,15,16]. Схожие результаты были получены при изучении уровня прогепсидина, предшественника гепсидина, который повышается при *H. pylori* инфекции и снижается после ее эрадикации [17]. В исследовании Sarmaz [18] и соавторов взаимосвязь между инфекцией НР и гепсидином была доказана достоверным снижением гепсидина в сыворотке пациентов до эрадикационной терапии и после. Уровни гепсидина в сыворотке и значения ОЖСС, полученные после эрадикационной терапии, были значительно ниже, чем полученные на исходном этапе в группе с успешной эрадикацией ($p < 0,001$).

Задачей настоящего исследования было изучение патогенетических вариантов развития железодефицита у больных инфицированных НР, обусловленных как «истинным» дефицитом железа вследствие потери или недостаточного поступления железа в организм, так и перераспределением железа в ретикулярной системе вследствие повышения гепсидина под влиянием воспалительного процесса.

Материал и методы

В исследование были включены мужчины и женщины (находящиеся в менопаузе) в возрасте от 50 лет и старше, инфицированные *H. Pylori* (НР), с клинико-лабораторными симптомами железодефицита (ЖД). Предварительно по данным историй болезни были отобраны 621 человек без заболеваний, провоцирующих развитие ЖД, с подтвержденной инфекцией НР, у которых было проведено обследование показателей обмена железа. У 136 (21,9%) из них был диагностирован дефицит железа. После дополнительного клинического, инструментального и лабораторного обследования 15 человек, у которых выявлены заболевания, являющиеся критериями исключения из исследования – 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 – не вошли в исследование.

Таким образом, в исследование было включено 606 больных, инфицированных НР.

Показатели обмена железа – сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), ферритин (ФЕР) – определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU680 (производитель Beckman Coulter, США). Уровень гепсидина в сыворотке крови (ГЕП) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи набора Гепсидин-25 (без экстракции), производитель VCM Diagnostics (США), норма 0,04–25 нг/мл. Общий анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), содержание гемоглобина в эритроците (MCH), выполняли на гематологическом анализаторе Pentra 80 XL (производитель Хогйба АВХ, Франция). Наличие инфекции НР подтверждали двумя методами диагностики: 13С/14С-уреазным дыхательным тестом и определением антигена *Helicobacter pylori* в кале.

Результы и обсуждение

Основным критерием дефицита железа считали снижение насыщения трансферрина железом менее 17%. На основании этого критерия из 606 больных (405 мужчин и 201 женщин), инфицированных НР, у 121 (м 67; ж 54) были обнаружены клинические или клинико-лабораторные признаки дефицита железа, частота железодефицита в обследованной группе больных с НР составила 19,9% (16,8–23,3; ДИ 95%). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

По результатам исследования показателей обмена железа больные были распределены на 3 группы: первая группа – больные с анемией, всего

она была выявлена у 25 больных (20,7%), у женщин анемия встречалась чаще – в 27,8% случаев против 14,93% у мужчин ($p=0,083$). Во вторую группу из 66 (54,5%) человек, вошли больные с латентным дефицитом железа (ЛДЖ), критерием которого было снижение ферритина от 70 мкг/мл, при отсутствии анемии (2). Оставшиеся 30 (24,8%) больных со сниженным уровнем НТЖ, при уровне ферритина более 70 мкг/л, составили группу с предлатентным дефицитом железа. Латентный и предлатентный дефицит железа встречалась чаще у мужчин, но разница значений была статистически незначимой. Распределение больных

по степени дефицита железа представлено на рисунке 1.

В зависимости от изменений уровня ферритина как критерия ДЖ, и уровня гепсидина в сыворотке крови у больных с НР и ДЖ, были выделены следующие варианты ДЖ в зависимости от его патогенеза.

1 вариант – «истинный» дефицит железа, при котором отмечалось снижение уровня НТЖ, ферритина менее 15 мкг/мл и не было повышения уровня гепсидина.

2 вариант – комбинированный, при котором на фоне сниженного НТЖ, уровень ферритина в крови колебался от 15 до 70 мкг/мл.

3 вариант – железодефицит развивался преимущественно вследствие хронического воспаления, снижение НТЖ отмечалось у больных на фоне повышенного уровня гепсидина и при значениях ферритина более 70 мкг/мл.

В соответствии с данными критериями, среди обследованной нами группы больных «истинный» дефицит железа выявлен у 38 (31,4%). Комбинированный характер ДЖ отмечался у 44 (36,4%) пациентов; ДЖ, развивающийся вследствие хронического воспаления, отмечался у 39 (32,2%). Основные показатели обмена железа у больных с НР и ЖД в зависимости от патогенетического варианта железодефицита представлены в таблице 2.

Уровень гемоглобина был достоверно ниже у больных с «изолированным» 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 дефицит железа развивался на фоне хронического воспаления, анемия встречалась чаще в 15,9% vs 7,7%, но разница статистически была не значима.

Также у больных с «изолированным» дефицитом железа достоверно ниже были значения сывороточного железа, остальные значения таких показателей обмена железа как насыщение трансферрина железом, трансферрин, ОЖСС достоверно не отличались.

Среднее значение ферритина в подгруппах варьировалось от 21,4±3,6 мкг/мл у больных с «изолированным» дефицитом железа до 349±46,2 мкг/мл у больных с дефицитом железа на фоне хронического воспаления, статистически значимым было повышение уровня ферритина именно у этой подгруппы больных. Закономерно, что у больных с хроническим воспалительным процессом был выше и уровень гепсидина. Если у больных с «изолированным» дефицитом железа он составлял 12,4±2,3 нг/мл, то у больных с комбинированным патогенетическим вариантом дефицита железа он возрастал до 48,2±20,2 нг/мл, а у пациентов с выраженным хроническим воспалением он значительно превышал норму, и среднее значение составило 189,7±31,1 нг/мл.

У больных с различной степенью ДЖ: анемией, ЛДЖ, предлатентным дефицитом были обнаружены различные патогенетические варианты дефицита железа (рис. 2). Чаще всего хроническое воспаление как причина дефицита железа определялось у пациентов с предлатентным дефицитом в 46,7%

Средний возраст, лет (M±s)	57,2±7,0 55,5±6,0
Клинический диагноз	
Язвенная болезнь желудка, неосложненная (МКБ 10: K25)	2 (3%)
Язвенная болезнь 12 ПК, неосложненная (МКБ 10: K26)	4 (6%)
Гастрит, ассоциированный с НР (МКБ 10: K29)	21 (32%)
Дуоденит, ассоциированный с НР (МКБ 10: K29)	19 (29%)
Функциональная диспепсия, ассоциированная с НР (МКБ 10: K30)	20 (30%)
НР обнаружен впервые	45 (68%)
НР был обнаружен повторно, и ранее проводилась эрадикация НР	21 (32%)

Таблица 1.
Клиническая характеристика больных (n=66)

	«Изолированный» 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
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
Ферритин (мкг/мл)	21,4±3,6	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 (100%) ³	

Таблица 2.
Основные показатели обмена железа в зависимости от патогенеза железодефицита

Примечание:
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 1и 3 группой по критерию z, p<0,05
4 – достоверность разницы между 1и 2 группой по критерию z, p<0,05

Рисунок 1.
Тяжесть дефицита железа у больных с инфекцией *H. Pylori*

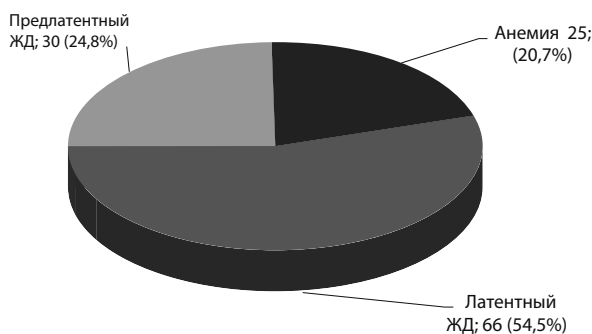
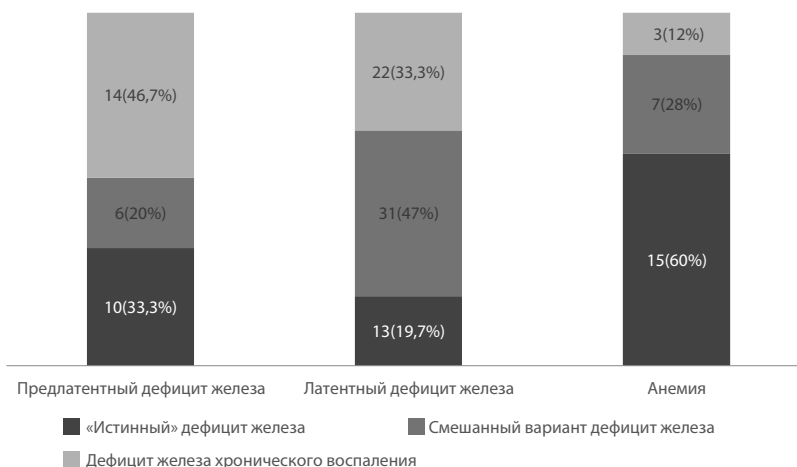


Рисунок 2.
Патогенетические варианты дефицита железа, в зависимости от его выраженности.



(28,4–65,7; ДИ 95%), у больных латентным дефицитом железа было 33% (22,2–45,9%; ДИ 95%), а среди больных с анемией хроническое воспаление, как причина анемии, была выявлена у 12% (2,6–31,2%; ДИ 95%), статистически данная тенденция была достоверна $\chi^2 = 7,58$ при $p=0,023$.

Комбинированный вариант дефицита железа отмечался у 20% (7,71% – 38,6; ДИ 95%) пациентов с предлатентным дефицитом, у 47% (34,6–59,7%; ДИ 95%) с латентным дефицитом и у 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%) больных с латентным дефицитом железа и у 60% (38,7–78,9%; ДИ 95%) пациентов с анемией такая тенденция была статистически значима $\chi^2 = 13,74$; $p=0,001$.

Заключение

Инфекция НР является важным фактором, провоцирующим дефицит железа. Частота ДЖ у больных, инфицированных НР, может составлять от 16,8% до 23%. При этом тяжесть ДЖ может проявляться как развитием анемии, так и перераспределением железа в ретикулярной системе, что приводит к предлатентному ДЖ.

Важное значение в развитии ДЖ у больных, инфицированных НР, имеет хронический

воспалительный синдром. Развитие воспаления, в особенности с возрастанием уровня гепсидина, регулирующего всасывание железа, имеет патогенетическое значение у больных с ДЖ, инфицированных НР.

Эрадикация НР – фактора, провоцирующего воспаление и оказывающего влияние на обмен железа, может играть важную роль в эффективном лечении ДЖ.

Литература | References

- Hu, Y. et al. Study on the anaemia status of Chinese urban residents in 2010–2012. *Chin J Prev Med.* 50, 213–216 (2016).
- Muhsen, K. & Cohen, D. *Helicobacter pylori* Infection and Anemia. *Am J Trop Med Hyg.* 89, 398–398 (2013)
- 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
- Afifi RAR, Ali DK, Shaheen IAM. A localized case-control study of extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pediatr.* 2011; 78:418–22; PMID:21165719;
- 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;
- Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between *Helicobacter pylori* infection and anaemia age-dependent? *Helicobacter.* 2010; 15:467–72; PMID:21083753;
- 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;
- Soglu OD, Gökçe S, Saglam AT, Sökücü 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;
- Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, haemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794. *Danish adults. Gastroenterology.* 1998 Aug; 115(2):268–274.
- Peach HG, Bath NE, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on the iron status of women in the community. *Med J Aust.* 1998; 169:188–90.
- 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.
- Starostin B. D. Treatment of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florentine consensus report (Translation with commentary). *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2017; (1): 2–22. (In Russ.)
Старостин Б. Д. Лечение *Helicobacter pylori*-инфекции – Маастрихтский V/Флорентийский консенсусный отчет (перевод с комментариями) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (1): 2–22.
- Nemeth E, Ganz T. Hcpidin and iron-loading anaemias. *Haematologica.* 2006; 91(6): 727–732.
- Azab SF, Esh AM. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anaemia: a case-control study. *Ann Hematol.* 2013; 92(11): 1477–1483.
- Cherian S, Forbes DA, Cook AG, Sanfiippo FM, Kemna EH, Swinkels DW, Burgner DP. An insight into the relationships between hepcidin, anaemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2008; 3: e4030.
- Schwarz P, Kübler JA, Strnad P, Müller K, Barth TF, Gerloff A, Feick P, Peyssonnaux C, Vaulont S, Adler G, Kulaksiz H. Hcpidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2012; 61(2): 193–201.
- Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. The role of prohepcidin in anaemia due to *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30(5): 425–431.
- Sapmaz, F., Başıyigit, S., Kalkan, İ. H., Kısa, Ü., Kavak, E. E., & Güliter, S. (2016). The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anaemia. *Wiener Klinische Wochenschrift,* 128(9–10), 335–340.