

УДК 616.33-002.27

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗО-ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ HELICOBACTER PYLORI

Регина Игоревна Хлынова<sup>1,2</sup>, Игорь Борисович Хлынов<sup>1,2</sup>, Оксана Михайловна Хромцова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии и гериатрии  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** В настоящее время в литературе накопилось множество противоречивых данных о связи инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и железодефицитных состояний (ЖДС). **Цель исследования** – выявить клинические особенности и риск развития ЖДС у амбулаторных пациентов с инфекцией *H. pylori*. **Материал и методы.** Одномоментное кросс-секционное исследование 216 амбулаторных пациентов, с применением общеклинических методов обследования, тест-системы «GastroPanel», определения концентрации ферритина и железа сыворотки крови. **Результаты.** На риск развития ЖДС влияли: инфекция *H. pylori* (ОШ 2,1; 95% ДИ: 1,18 – 3,76;  $\chi^2 = 6,5$ ,  $p = 0,011$ ), женский пол (ОШ 5,62; 95% ДИ: 2,4 – 13,15;  $\chi^2 = 18,4$ ,  $p < 0,001$ ), атрофия слизистой оболочки желудка (СОЖ), ассоциированная с *H. pylori* (ОШ 2,53; 95% ДИ: 1,17 – 5,47;  $\chi^2 = 5,81$ ,  $p = 0,016$ ). **Выводы.** Продемонстрировано достоверное негативное влияние инфекции *H. pylori* на риск развития ЖДС.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, железодефицитная анемия, латентный железодефицит, гастропанель, ферритин.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF IRON DEFICIENCY IN OUTPATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Regina I. Khlynova<sup>1,2</sup>, Igor B. Khlynov<sup>1,2</sup>, Oksana M. Khromtsova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Faculty Therapy and Geriatrics

Ural state medical university

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 7

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Currently, the literature has accumulated many conflicting data on the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and iron deficiency (ID). **The purpose of the study** is to identify the clinical features and risk of developing ID in outpatients with *H. pylori* infection. **Material and methods.** A single-stage cross-sectional study of 216 outpatients, using general clinical examination methods, the GastroPanel test system, and determining the concentration of ferritin and iron in the blood serum. **Results.** The risk of developing ID was affected by: *H. pylori* infection (OR 2.1; 95% CI: 1.18–3.76;  $\chi^2 = 6.5$ ,  $p = 0.011$ ), female gender (OR 5.62; 95% CI: 2.4 - 13.15;  $\chi^2 = 18.4$ ,  $p < 0.001$ ), atrophy of the

gastric mucosa (GM) associated with *H. pylori* (OR 2.53; 95% CI: 1.17 - 5.47 ;  $\chi^2 = 5.81$ ,  $p=0.016$ ). **Conclusions.** A significant negative effect of *H. pylori* infection on the risk of developing ID has demonstrated.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, iron deficiency anemia, latent iron deficiency, gastropanel, ferritin.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Железодефицитные состояния (железодефицитная анемия и латентный железодефицит) признаны Всемирной организацией здравоохранения глобальной проблемой, в связи с высокой распространенностью - более чем у 700 миллионов человек в мире, а также негативным влиянием клинических проявлений на качество жизни, заболеваемость и летальность. Примерно в 15% случаях терапия железодефицитной анемии (ЖДА) препаратами железа не эффективна, феномен рефрактерности ряд исследователей связывают с наличием инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у данной категории пациентов [1-3].

Взаимосвязь между *H. pylori* и дефицитом железа впервые была описана в 1991 г., когда у 15-летнего мальчика с ЖДА улучшились гематологические показатели после эрадикации *H. pylori* [4]. Метаанализ 15 обсервационных эпидемиологических исследований выявил корреляцию между *H. pylori* и ЖДА (ОШ 2,22; 95% ДИ: 1,52–3,24,  $p < 0,0001$ ), причем наибольшей достоверностью обладали исследования, проведенные в педиатрической практике [2]. В метаанализе, проведенном в 2022 году, продемонстрировано положительное влияние эрадикационной терапии *H. pylori* на уровень ферритина в сыворотке крови [3].

В ряде исследований продемонстрировано отсутствие связи между железодефицитом и хеликобактериозом. В зарубежном рандомизированном исследовании 200 пациентов педиатрического профиля определялись независимые эффекты эрадикационной терапии, терапии препаратами железа и их комбинации в отношении статуса железа; продемонстрировано, что инфекция *H. pylori* не является причиной ЖДА и её рефрактерности [5]. В недавнем ретроспективном исследовании 1776 взрослых пациентов без язвенной болезни или значительной потери крови из верхних отделов ЖКТ также не обнаружено достоверной связи между латентным дефицитом железа (ЛДЖ), ЖДА инфекцией *H. pylori* [6].

**Цель исследования** – выявить клинические особенности и риск развития железодефицитных состояний у амбулаторных пациентов с инфекцией *H. pylori*.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

На базе кафедры факультетской терапии и гериатрии УГМУ, амбулаторно-поликлинического отделения ГБУЗ СО «ЦГБ № 7» с сентября 2021 по ноябрь 2022 года проведено одномоментное кросс-секционное исследование пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу симптомов диспепсии или в рамках профилактического медицинского осмотра.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ЦГБ № 7.

Проведено физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, флюорография, ЭКГ, УЗИ ОБП, ИФА крови с помощью тест-системы «GastroPanel» на сывороточные концентрации пепсиногена I и пепсиногена II, на антитела класса IgG к *H.pylori*. Референсные значения анализируемых показателей: гемоглобин (117-155 г/л для женщин, 131-173 г/л для мужчин), средний объем эритроцита (MCV, 80-100 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, 27-34 пг), железо сыворотки (10,7-32,3 мкмоль/л), ферритин (10-120 мкг/л для женщин, 20-250 мкг/л для мужчин), пепсиноген I (30–165 мкг/л), пепсиноген II (3–15 мкг/л), антитела класса IgG к *H.pylori* (при концентрации <0,9 Ед/мл результат анализа считался отрицательным, от 0,9 до 1,1 Ед/мл - сомнительным, >1,1 Ед/мл положительным).

Критерии включения – мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет, обратившиеся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническую службу по поводу симптомов диспепсии (боль или жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения в эпигастральной области после еды), в рамках профилактического медицинского осмотра и давшие согласие на участие в исследовании. Критерии исключения - лица, не соответствующие указанным выше критериям; другие причины гастрита: аутоиммунный, вызванный лекарственными препаратами, алкогольный, лимфоцитарный, эозинофильный, связанный с саркоидозом, васкулитом, амилоидозом, болезнью Крона и болезнью Менетрие; состояния и заболевания, приводящие к дефициту железа: веганство, вегетарианство, гиперменорея, донорство крови, глистные инвазии, кровопотеря из желудочно-кишечного тракта; приём ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, препаратов висмута и препаратов железа за 2 месяца до и на момент включения в исследование; клинически значимые отклонения от нормы лабораторных и инструментальных параметров, свидетельствующие о тяжелой сопутствующей соматической патологии (сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, печени, кишечника, сопровождающаяся декомпенсацией их функции), обострения сопутствующих заболеваний или острые заболевания, имеющие место в предшествующие 14 дней до включения в исследование, в том числе новая коронавирусная инфекция; положительные результаты обследований на маркеры вирусного гепатита В и С, ВИЧ-инфекцию, сифилис; беременность, период грудного вскармливания; наличие противопоказаний для ЭГДС; анамнестические сведения о злоупотреблении и/или зависимости от психоактивных веществ и /или алкоголя; злокачественные новообразования в анамнезе и на момент включения в исследование.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием программного продукта Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Данные представлены в виде абсолютных чисел (n), относительных частот (%), медианы и межквартильного размаха. Значимость различий качественных параметров оценивалась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ -test) для следующих факторов: возраст (в соответствии с классификацией ВОЗ -

до 44 лет, молодой; 45-59 лет, средний; старше 60 лет, пожилой), пол, наличие инфекции *H. pylori* (при концентрации антител IgG к *H.pylori* > 1,1 Ед/мл, атрофии слизистой оболочки (СО) тела желудка (при соотношении пепсиноген I/пепсиноген II ≤ 3), признаков ЖДА (микроцитарная гипохромная анемия в сочетании с пониженным уровнем сывороточного железа и ферритина), признаков ЛДЖ (пониженный уровень сывороточного железа и ферритина при нормальных показателях общеклинического анализа крови). Значимость различий лабораторных параметров оценивалась с помощью t-теста Стьюдента. Рассчитаны доли пациентов с изучаемыми признаками, определялось влияние каждого по показателю отношения шансов (ОШ) в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). Результат принимался как статистически значимый при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Конечному анализу были доступны данные 216 человек, в возрасте от 18 до 70 лет, медиана возраста составил  $43,0 \pm 9,6$  года, из них 159 женщин (73,3%) и 58 мужчин (26,7%), характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из числа обследованных 118 человек (54,6%) имели положительный хеликобактерный статус, достоверных различий в распространенности инфекции *H. pylori* в зависимости от пола и возраста выявлено не было. Атрофия СО тела желудка, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*, была выявлена у 31 человека (14,4%). Риск развития атрофии СО желудка у пациентов с положительным хеликобактерным статусом значительно повышали: женский пол (ОШ 3,92; 95% ДИ: 1,14 – 13,42;  $\chi^2 = 5,37$ ,  $p = 0,02$ ), возраст старше 44 лет (ОШ 3,84; 95% ДИ: 1,67 – 8,79;  $\chi^2 = 11,09$ ,  $p < 0,001$ ).

Из 216 пациентов 77 человек (35,7%) имели лабораторные признаки ЖДА и ЛДЖ, уровень гемоглобина составил  $102,1 \pm 14,2$  г/л, MCV  $71,0 \pm 3,2$  фл, MCH  $22,8 \pm 6,4$  пг, железа сыворотки  $8,51 \pm 3,26$  ммоль/л, ферритина  $8,5 \pm 5,3$  мкг/л. Уровни лабораторных показателей для всех обследованных пациентов также представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика и лабораторные данные пациентов

Характеристика	Всего (n=216)	<i>H. pylori</i> + (n=118)	<i>H. pylori</i> – (n=98)	Значение p
Возраст, лет	$43,0 \pm 9,6$	$47,0 \pm 7,8$	$41,5 \pm 8,8$	$p=0,611$
Мужчины, чел.	58	34	24	-
Женщины, чел.	159	84	74	-
Атрофия СОЖ, чел.	31	31	0	-
Гемоглобин, г/л	$141,6 \pm 17,0$	$138,0 \pm 16,4$	$142,1 \pm 9,2$	$p=0,019^*$
MCV, фл	$90,2 \pm 6,3$	$88,8 \pm 5,6$	$90,5 \pm 3,9$	$p=0,181$
MCH, пг	$32,0 \pm 1,9$	$29,4 \pm 1,7$	$31,3 \pm 1,8$	$p=0,500$
Железо, ммоль/л	$14,69 \pm 5,49$	$14,62 \pm 4,96$	$15,52 \pm 5,72$	$p=0,016^*$
Ферритин, мкг/л	$24,5 \pm 32,5$	$24,5 \pm 26,9$	$32,5 \pm 37,0$	$p=0,011^*$

Примечание: данные представлены в виде абсолютных чисел, Me±IQR СОЖ – слизистая оболочка желудка, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците. \*различия достоверны, p<0,05

Возраст лиц с ЖДА и ЛДЖ составил 42,1±7,9 лет, из 77 пациентов 70 человек были женщинами, 51 человек имел инфекцию *H. pylori*, у 17 человек была выявлена атрофия СО желудка, ассоциированная с *H. pylori*. У 71 пациента с железодефицитными состояниями по данным расспроса и физикального обследования были выявлены проявления анемического синдрома (бледность кожных покровов и видимых слизистых, головокружение, повышенная утомляемость и слабость, снижение работоспособности, сонливость, одышка и учащенное сердцебиение при физической нагрузке, систолический шум на верхушке сердца), у 30 - сидеропенического синдрома (ангулярный хейлит, койлонихии, повышенное выпадение волос или извращение вкуса). Различий в частоте встречаемости синдромов у пациентов в зависимости от наличия инфекции *H. pylori* выявлено не было, что представлено на рисунке 1.

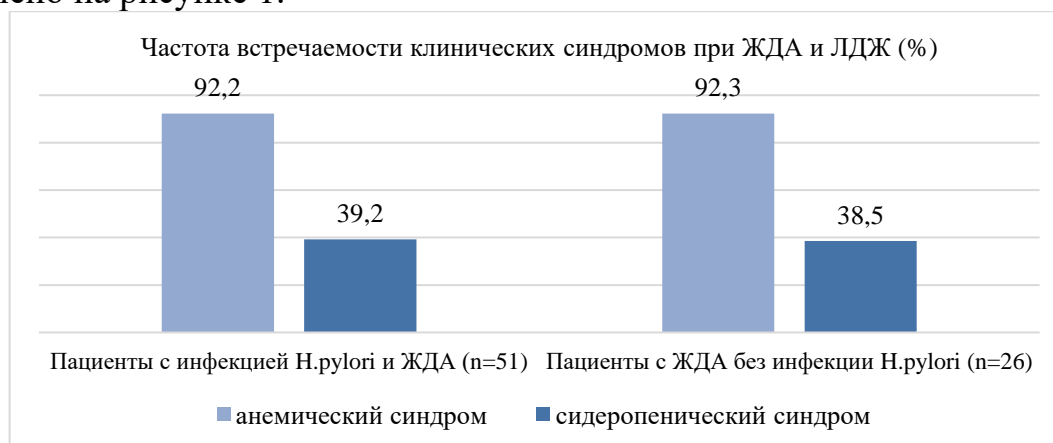


Рис. 1 Клинические проявления железодефицитных состояний у пациентов в зависимости от статуса инфекции *H. pylori*

При расчете показателя ОШ для развития ЖДА и ЛДЖ между группами пациентов по хеликобактерному статусу обнаружено, что инфекция *H. pylori* достоверно влияла на риск развития анемии - ОШ 2,1; 95% ДИ: 1,18 – 3,76;  $\chi^2 = 6,5$ , p = 0,011. Достоверно повышали риск развития ЖДА и ЛДЖ женский пол (ОШ 5,62; 95% ДИ: 2,4 – 13,15;  $\chi^2 = 18,4$ , p<0,001), а также атрофия СО желудка, ассоциированная с *H. pylori* (ОШ 2,53; 95% ДИ: 1,17 – 5,47;  $\chi^2 = 5,81$ , p=0,016), связи с возрастом не обнаружено.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрировано агрессивное влияние инфекции *H. pylori* и ассоциированной с ней атрофии СОЖ на риск развития ЖДА у взрослых пациентов амбулаторно-поликлинического звена.

Механизмы, лежащие в основе связи между инфекцией *H. pylori* и дефицитом железа, еще полностью не изучены. Наиболее очевидным механизмом, вызывающим железодефицитные состояния, является

конкуренция *H. pylori* за пищевое железо: бактерия требует более высоких концентраций неорганического железа и цинка, чем другие патогены для роста *in vitro*, однако нет никаких доказательств того, что *H. pylori* имеет больше железо- или цинк-зависимых ферментов, чем другие микроорганизмы [1]. Также в литературе обсуждается индуцированное *H. pylori*-ассоциированным ХГ снижение секреции желудочного сока и аскорбиновой кислоты, необходимых для всасывания железа, потеря железа через желудочно-кишечный тракт из-за воспалительного повреждения СО [7].

С учётом полученных данных, тестирование и лечение *H. pylori* следует рассматривать как дифференциальный диагноз ЖДА и ЛДЖ, в особенности у женщин.

### **ВЫВОДЫ**

1. В исследуемой группе пациентов железodefицитные состояния встречались у 35,6%, достоверно чаще у женщин, инфекция *H. pylori* - у 54,6% пациентов, независимо от пола и возраста.

2. Инфекция *H. pylori* и, в особенности, ассоциированная с ней атрофия СО желудка, достоверно повышают риск развития железodefицитных состояний: в 2,1 (ОШ 2,1; 95% ДИ: 1,18 – 3,76;  $\chi^2 = 6,5$ ,  $p = 0,011$ ) и 2,5 (ОШ 2,53; 95% ДИ: 1,17 – 5,47;  $\chi^2 = 5,81$ ,  $p=0,016$ ) раза, соответственно.

3. Клинические особенности ЖДА и ЛДЖ в зависимости от статуса инфекции *H. pylori* в данном исследовании выявлены не были.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Nutritional requirements and antibiotic resistance patterns of *Helicobacter* species in chemically defined media/ T. L. Testerman, P. B. Conn, H. L. Mobley, D. J. McGee, // *Journal of clinical microbiology*. – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1650–1658.

2. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis / X. H. Qu, X. L. Huang, P. Xiong [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 886.

3. Is *Helicobacter Pylori* a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review / J. M. Saju, N. Mandal, N. I. Kham [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 291–312.

4. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis / U. Blecker, F. Renders, S. Lanciers, Y. Vandenas // *European journal of pediatrics*. – 1991. – Vol. 150, № 8 – P. 560–561.

5. Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children / S. A. Sarker, H. Mahmud, H., L. Davidsson [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135, № 5. – P. 1534–1542.

6. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? / S. John, J. D. Baltodano, N. Mehta [et al.] // *Gastroenterology report*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 215–220.

7. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency in non-elderly adults participating in a health check-up program / J. Y. Lee, S. E. Kim, S.J. Park [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 304–312.

### **Сведения об авторах**

Р.И. Хлынова\* – ассистент кафедры

И.Б. Хлынов – доктор медицинских наук, доцент  
О.М. Хромцова - доктор медицинских наук, доцент

### **Information about the authors**

R.I. Khlynova\* – Department assistant

I.B. Khlynov – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

O.M. Khromtsova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

khlynova-ri@yandex.ru

**УДК 616.127**

### **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КРОНАРНОГО СИНДРОМА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА 5G(-675)4G**

Владислав Евгеньевич Испавский, Ксения Сергеевна Чухарева, Анастасия Евгеньевна Испавская

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Пациенты с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) подвержены повышенному риску тромботических осложнений ввиду гиперактивации тромбоцитарного звена системы гемостаза, степень выраженности которой может зависеть от наличия мутаций гена 5G(-675)4G, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1). **Цель исследования** – оценить клиничко-лабораторные особенности острого коронарного синдрома (ОКС), развившегося на фоне COVID-19 в зависимости от наличия полиморфизма гена 5G(-675)4G. **Материал и методы.** Наблюдательное исследование включало 17 пациентов, соответствующих полу, возрасту и сопутствующей патологии. Пациенты были разделены на две группы: у 8 пациентов был полиморфизм 4G/4G, у 9 пациентов были полиморфизмы 5G/5G и 5G/4G. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «Statistica 13.0». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ протоколом № 9 от 22.10.2021. **Результаты.** Средний объем тромбоцитов (MPV) и ширина распределения тромбоцитов (PDW) были значительно выше у пациентов с полиморфизмом гена 4G/4G. **Выводы.** Не было получено влияния полиморфизма гена 5G(-675)4G на клиническую картину ОКС, развившегося на фоне COVID-19. Большие показатели MPV и PDW у пациентов с полиморфизмом 4G/4G могут указывать на более высокую функциональную активность тромбоцитов.

**Ключевые слова:** COVID-19, острый коронарный синдром, полиморфизм гена, ингибитор активатора плазминогена 1.