

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних  
хвороб

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

за спеціальністю 222 Медицина \_\_\_\_\_  
(шифр та назва спеціальності)

спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби \_\_\_\_\_  
(шифр та назва спеціалізації)

на тему: **Асоціація анемічних станів з контамінацією *Helicobacter pylori*,  
вплив ерадикаційної терапії на ефективність лікування анемій**

Виконала: здобувач вищої освіти \_\_ 6 \_ курсу, групи 8 \_\_\_\_  
медичний №1 факультет, 222 Медицина \_\_\_\_\_  
(факультет, спеціальність, форма здобуття вищої освіти)  
\_\_ Хованець К.Р. \_\_\_\_\_  
(прізвище та ініціали)

Керівник \_ завідувач кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ, д.мед.н.,  
професор Хухліна О.С. \_\_\_\_\_  
(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент \_ завідувач кафедри внутрішньої медицини БДМУ,  
д.мед.н., професор Федів О.І. \_\_\_\_\_  
(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Чернівці – 2024

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ПОШИРЕНІСТЬ Н.PYLORI-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА АНЕМІЧНИХ СТАНІВ, ЙМОВІРНО ЗУМОВЛЕНИХ Н.PYLORI (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	12
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	32
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	32
2.2. Методи дослідження	42
РОЗДІЛ 3. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНЕМІЧНИХ СТАНІВ З КОНТАМІНАЦІЄЮ HELICOBACTER PYLORI, ВПЛИВ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЙ (ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)	52
3.1 Асоціація контамінації Helicobacter pylori та залізодефіцитної анемії у хворих на гастрит	52
3.2. Епідеміологія інфікованості Helicobacter pylori у хворих на залізодефіцитну анемію	59
3.3. Частота контамінації Helicobacter pylori у хворих на В12-дефіцитну анемію	65
3.4. Ефективність ерадикаційної терапії Н.pylori у хворих на Н.pylori-асоційований гастрит із супутніми анемічними станами	72
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	66
ВИСНОВКИ	79
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	82

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АС — анемічні стани

БДМУ — Буковинський державний медичний університет

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ДПК — дванадцятипала кишка

ЗДА — залізодефіцитна анемія

НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати

ПЗО — практично здорові особи

ХАГ — хронічний атрофічний гастрит

ХНАГ — хронічний неатрофічний гастрит

ШКТ — шлунково-кишковий тракт

В12-ДА — вітамін В12- дефіцитна анемія

НР — *H. pylori*

pH — *potentia hydrogenii* (водневий показник)

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Актуальність *H. pylori*-асоційованих захворювань у гастроентерології необхідно підкреслити з огляду на їх велике поширення та вплив на здоров'я пацієнтів. Інфекція *H. pylori* відіграє ключову роль у виникненні до 95% дуоденальних пептичних виразок, 60-70% доброякісних виразок шлунку, до 100% хронічного антрального гастриту, а також анемічних станів. Згідно з каскадом P.Correa, *Helicobacter pylori* є ключовим фактором в етіології запальних шлунково-кишкових захворювань, починаючи від хронічного неатрофічного гастриту без клінічних симптомів, який може прогресувати до атрофічного гастриту, пептичної виразки шлунку та ДПК, аденокарциноми шлунку та MALT-лімфоми шлунку. Проте сучасні дослідження вказують на те, що *Helicobacter pylori* може бути пов'язаний з численними позашлунковими захворюваннями, які призводять до хронічного локального або системного запалення та ініціації автоімунних реакцій, в тому числі й до гематологічних. Ерадикаційна терапія, спрямована на видалення інфекції *H. pylori*, є ключовим фактором у запобіганні розвитку асоційованих захворювань, але ефективність стандартних схем терапії в останні десятиріччя зменшується, особливо через зростання резистентності до антибіотиків. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, *H. pylori* є важливою медико-соціальною проблемою у світі через високу захворюваність і смертність від ускладнень виразкової хвороби та раку шлунка.

Багаточисельні дослідження останніх років доводять, що інфекція *Helicobacter pylori* може спричиняти патологічні реакції та викликати захворювання різних органів та систем. Останніми роками з'явилося багато досліджень, які вказують на той факт, що *H. pylori* має велике значення в

патогенезі багатьох позашлункових патологій. Залізодефіцитні стани – широко поширена патологія серед населення всієї земної кулі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), дефіцит заліза (ДЗ) посідає перше місце серед 38 найпоширеніших захворювань людини. Існує підвищена втрата заліза через активну кровотечу, викликану гастритом, виразковою хворобою або раком шлунка. Атрофічний пангастрит призводить до зниження кислотності шлункового соку, зниження секреції внутрішнього фактора Кастла з порушенням засвоєння вітаміну В12. Є також докази посиленого поглинання заліза Н. Рупорі з розвитком сидеропенічних станів. Таким чином, велика кількість фактів демонструє різні позашлункові прояви та ефекти НР в організмі людини. Їх діапазон надзвичайно широкий: від патології серцево-судинної, нервової систем, автоімунних ушкоджень до виникнення харчової алергії. Подальша розробка проблеми дозволить виявити й інші шляхи впливу НР на макроорганізм, але зараз є очевидною необхідність врахування ролі хелікобактерної інфекції у розвитку анемічних станів та виборі тактики ведення пацієнтів, що страждають на анемічні стани.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ) на тему: «Особливості поєданого перебігу захворювань внутрішніх органів: механізми взаємообтяження та шляхи фармакологічної корекції» (2024-2028 рр) (№ державної реєстрації: 0124U002435), що наразі виконується. Хованець К.Р. є співвиконавцем фрагмента НДР.

**Мета дослідження.** Встановити частоту асоціації *Helicobacter pylori* із анемічними станами у хворих на хронічні гастрити, встановити ефективність лікування анемії шляхом ерадикації *Helicobacter pylori*.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту випадків та структуру анемічних станів у хворих на хронічний гастрит за наявності та відсутності контамінації *H.pylori*;
2. Вивчити частоту поєднання залізодефіцитної анемії та *H.pylori*-асоційованих захворювань шлунку та ДПК, визначити ступінь тяжкості залізодефіцитної анемії та її взаємозв'язок із контамінацією *H.pylori*;
3. Встановити частоту контамінації *H.pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію різного ступеня важкості, вивчити взаємозв'язок контамінації *Helicobacter pylori* із віком та статтю хворих;
4. Вивчити структуру ендоскопічних та патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з наявністю та відсутністю контамінації *H.pylori*.
5. Встановити частоту контамінації *H.pylori* у хворих на вітамін В12-дефіцитну анемію різного ступеня важкості, встановити вікові та гендерні особливості контамінації *Helicobacter pylori*;
6. Вивчити структуру ендоскопічних та патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на В12-дефіцитну анемію з наявністю та відсутністю контамінації *H.pylori*.
7. Встановити вплив ерадикаційних програм на *Helicobacter pylori*-асоційовану патологію шлунку, ДПК та ефективність лікування анемії.

*Об'єкт дослідження:* анемічні стани у хворих на гастрит залежно від контамінації *Helicobacter pylori*.

*Предмет дослідження:* частота розвитку, структура, клініко-патогенетичні, вікові, гендерні особливості перебігу анемічних станів у хворих на гастрит залежно від контамінації *Helicobacter pylori*, їх вплив на клінічний перебіг гастриту; вплив ерадикаційної терапії на перебіг анемічних станів.

*Методи дослідження:* бібліо-семантичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні (езофагогастроуденофіброскопія), патогістологічні, статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше встановлена частота анемічних станів, асоційованих з контамінацією хелікобактерної інфекції. Досліджено вплив хелікобактерної інфекції на структуру анемічних станів, ступінь тяжкості залізодефіцитної та вітамін В12-дефіцитної анемії. Уточнено гендерні та вікові особливості контамінації *Helicobacter pylori* у хворих на залізодефіцитну та вітамін В12-дефіцитну анемії. Встановлено структуру патоморфологічних змін слизової оболонки шлунку у вигляді неатрофічного та атрофічного гастриту у хворих на залізодефіцитну та вітамін В12-дефіцитну анемії.

Отримано нові, раніше не відомі дані, щодо ефективності ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* на перебіг анемічних станів, що дозволяють поглибити уявлення про особливості розвитку та перебігу хелікобактерної інфекції та анемії з метою удосконалення методики диференційованого лікування виявлених порушень.

### **Практичне значення одержаних результатів**

На підставі результатів комплексного дослідження епідеміології анемічних станів при *Helicobacter pylori*–асоційованих станах, а також контамінації *Helicobacter pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію та вітамін В12 – дефіцитну анемію розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за їх синтропії.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі *Helicobacter pylori* у розвитку анемічних станів у пацієнтів з гастритами різного генезу автором доведена

ефективність лікування анемічних станів за допомогою застосування ерадикації *Helicobacter pylori*.

**Особистий внесок здобувача.** Автором здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою магістерської роботи. Ретроспективний підбір та аналіз медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих, клінічні обстеження хворих на анемії, гастрити, практично здорових осіб, статистичний скринінг архівних даних за темою роботи, науковий аналіз результатів досліджень, обґрунтування методів лікування та оцінка їх ефективності виконані самостійно. Автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи магістерської роботи. Висновки роботи сформульовано разом із науковим керівником. Здобувачем особисто підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

**Апробація результатів магістерської роботи.**

Результати магістерської роботи було представлено на наступних конференціях: Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference “Global science:prospects and innovations” Liverpool March 1-3.2024

**Публікації.** За темою магістерської роботи опубліковано 8 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України, 3 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг магістерської роботи.** Магістерська кваліфікаційна робота викладена українською мовою на 93 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 17 таблицями. Показчик літератури містить 73 джерел (4 – кирилицею та 69 – латиницею)



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ПОШИРЕНІСТЬ *H.PYLORI*- АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА АНЕМІЧНИХ СТАНІВ, ЙМОВІРНО ЗУМОВЛЕНИХ *H.PYLORI* (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Близько половина населення усього світу колонізована *HP*, і ця частка надзвичайно поширена. Немає чіткого способу пояснити, як поширюється ця бактерія, але сьогодні відомий оральний або фекальний вплив, що призводить до передачі цього збудника від людини до людини, і такий спосіб вважається домінуючим. Географічно, *HP* частіше зустрічається в Азії, Латинській Америці та Африці, аніж у Північній Америці та Океанії, де її можна виявити лише у 24% населення. Серед осіб, інфікованих *HP*, 34,7% живуть в промислово розвинених країнах, тоді як 50,8% живуть у країнах з бідними ресурсами, і більшість сучасних досліджень показують [1], що захворюваність на інфекцію *HP* постійно знижується одних країнах, а в інших навпаки – стрімко зростає. Анемія є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Це пояснюється підвищеною захворюваністю та смертністю серед жінок, затримкою розвитку дитини, когнітивними порушеннями, підвищеним ризиком інфікування та зниженням продуктивності внаслідок зниження працездатності, що призводить до значного економічного тягаря для сім'ї та всього населення.

#### 1.1. Залізодефіцитна постгеморагічна анемія на фоні *Helicobacter pylori*

Залізодефіцитна анемія є однією з найпоширеніших форм анемії у світі, порушуючи нормальний стан здоров'я мільйонів людей кожного року. Вона

виникає, коли організм втрачає більше заліза, ніж може отримати. Залізо необхідне для синтезу гемоглобіну, який переносить кисень по всьому організму.

За даними більшості науковців [2-3], НР – це бактерія, яка може бути головною причиною багатьох запальних захворювань шлунку (неатрофічний гастрит, атрофічний гастрит, пептична виразка шлунку та ДПК), дванадцятипалої кишки (ДПК) (дуоденіт) та кишечника. Rahat A. стверджує [4], що співіснування цієї бактерії з людським організмом може призвести до вразливості слизової оболонки шлунку та порушення процесів засвоєння корисних речовин, а також провокувати запальний процес. Якщо говорити про залізо, то саме цей мікроорганізм може взяти на себе роль крадія цього важливого металу.

ЗДА є всесвітньо визнаною проблемою громадського здоров'я, яка торкається мільйонів людей, причому значний тягар захворювань припадає на країни, що розвиваються [5]. У багатьох дослідженнях НР вважається причиною ЗДА, що не має пояснення [5-6]. За оцінками ВООЗ, понад 700 мільйонів людей у всьому світі страждають від ЗДА. Недостатнє споживання заліза, шлунково-кишкові паразитарні інвазії, низька біодоступність харчового заліза, порушення всмоктування заліза та надмірна втрата заліза є основними факторами, що сприяють ЗДА. Відомо багато досліджень [7], які оцінюють зв'язок між інфекцією НР та ЗДА, є перехресними. Існують також деякі рандомізовані контрольовані дослідження [7-8], в яких оцінюють реакцію маркерів статусу заліза на ерадикаційну терапію НР у інфікованих осіб із або без ЗДА. За даними Sabbagh P [9], дві форми заліза всмоктуються в дванадцятипалій та порожній кишці ШКТ: гемове залізо та негемове залізо. Гемове залізо в основному присутнє в м'ясі та легко засвоюється. Негемове залізо в здебільшого присутнє в овочах і зернових і потребує перетворення з окисненої форми заліза для подальшого засвоєння. Відновленню тривалентного заліза до двовалентної

форми заліза сприяють кислий рН шлунка та аскорбінова кислота. Tapous O стверджує [10], що НР підвищує рН шлунка, викликаючи атрофічний гастрит, використовує залізо для свого росту та діє як етіологічний фактор виникнення ЗДА. Це пояснюється тим, що білки зовнішньої мембрани НР зв'язують феритин і лактоферин з високою спорідненістю. Крім цього, НР також може змінювати метаболізм заліза шляхом його секвестрації. Прихована шлунково-кишкова кровотеча, викликана НР-індукованою виразковою хворобою, є менш поширеною причиною ЗДА, ніж інші причини. У Маастрихтському V/Флорентійському консенсусному звіті було запропоновано, що пацієнтам із ЗДА нез'ясованого походження необхідно перевіряти та лікувати інфекцію НР [11]. Однак оцінка рекомендації є вкрай слабкою. Серед перехресних досліджень, включених до цього систематичного огляду, Eyoum Bille B та Lee J. виявили кореляцію між серопозитивністю НР IgG і ЗДА [12-13]. У той же час, Lavoie A. та Luru A. не змогли виявити значущого зв'язку між статусом інфекції НР та ЗДА [14-15]. Але Correia C та інші прокоментували [16], що середні рівні гемоглобіну та феритину були нижчими в НР-позитивній групі, ніж у негативній групі. Robinson K. дійшов висновку, що сироватковий феритин був нижчим у НР IgG-позитивних людей [17]. Оскільки всі дослідження показують покращення рівня феритину після проведення терапії, наш аналіз підкреслює, що феритин є першим маркером статусу заліза, який покращується після ліквідації НР та прийому препаратів заліза. Найефективнішим тестом на дефіцит заліза є саме сироватковий феритин, який вказує на мобілізовані запаси заліза в організмі.

Багато епідеміологічних досліджень і мета-аналізів показують [17], що стійка інфекція НР у слизовій оболонці шлунка може призвести до дефіциту заліза або вираженої ЗДА, особливо в певних групах дітей і підлітків. Крім того, в новітній науковій літературі було продемонстровано, що інфекція НР може призвести до рецидивуючого та/або стійкого дефіциту заліза та ЗДА й бути тісно пов'язаною з ним. Проте патогенез і специфічні фактори ризику, що призводять

до такого клінічного результату у НР-інфікованих дітей, залишаються недостатньо вивченими, як і недостатньо дослідженими серед дорослого населення. Повідомляється [18], що у дорослих атрофічний гастрит, викликаний НР, спричиняє порушення всмоктування заліза через патологію секреції соляної кислоти в шлунку, що згодом призводить до ЗДА. Однак значної атрофії шлунка та, як наслідок, вираженого зниження секреції хлористоводневої кислоти не було виявлено ні в дорослих, ні у дітей, інфікованих НР. Нещодавно було висунуто гіпотезу, що конкуренція між НР і залізом у людей у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту може призвести до ЗДА. Відомо, що багато генів [18], у тому числі ті, які кодують основні білки зовнішньої мембрани, беруть участь у механізмах поглинання заліза НР. Були опубліковані останні дослідження, які описують фактори вірулентності НР, включаючи специфічні гени зовнішньої оболонки, які можуть бути пов'язані з патогенезом ЗДА. Добова потреба в залізі суттєво зростає у дітей, коли в них починається пубертатний розвиток, починаючи з відповідного стрибка росту, і цей важливий фізіологічний механізм може відігравати синергічну роль для мікроорганізмів як патогенетичного фактора-господаря ЗДА [19]. Саме тому як і в останніх настановах, слід розглянути стратегію тестування та лікування інфекції НР, особливо для людей, у яких ЗДА є рецидивуючими або резистентними до препаратів заліза, а інші остаточні причини не були виявлені.

Інфекція НР демонструє широкий спектр захворювань й патологічних станів, починаючи від безсимптомного гастриту, виразкової хвороби до раку шлунка та ДПК. НР може індукувати дисбактеріоз шлункової мікробіоти на шляху канцерогенезу, а успішна ерадикація може відновити шлунковий гомеостаз. Al Mutawa O. вказує [19], що діагностичне обстеження та лікування інфекції НР рекомендовано пацієнтам з активною або виразковою хворобою в анамнезі, хронічною диспепсією, тривалим прийомом НПЗП або аспірину, передраковими ураженнями шлунка, раком шлунка, асоційованим із слизовою

оболонкою пухлиною лімфоїдної тканини (MALT-синдром), рак шлунка в сімейному анамнезі, пептична виразка в сімейному анамнезі, активна інфекція НР у члена родини, ЗДА, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура або дефіцит вітаміну В12 [19].

НР є широко поширеною інфекцією в усьому світі з високою поширеністю серед країн, що розвиваються. Очікується, що дефіцит заліза є найпоширенішим дефіцитом мікроелементів у всьому світі, найпоширенішою причиною анемії. В своїх дослідженнях Kishore G. зазначає [20], що у 42 (59,1%) пацієнтів виявлено інфекцію НР. Більше того, значна частка дітей із ЗДА в дослідженні цього науковця не мала статистичних відмінностей між двома групами (26,2% проти 14,3%;  $P=0,48$ ). У той час як рівень гемоглобіну був значно нижчим у дітей з інфекцією НР ( $P=0,01$ ), не було суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях феритину, заліза, середньому об'ємі крові та загальній здатності зв'язувати залізо. Незважаючи на всі вищезгадані дані, наявність *H. pylori*, на думку ученого, не відіграє важливої ролі в патофізіології та розвитку ЗДА в популяції дітей шкільного віку. Аналогічні висновки автор зробив і по відношенню до дорослого населення.

Оскільки інфекція призводить до ряду патологій шлунка, включаючи запалення, гастродуоденальні виразки та злоякісні новоутворення, раннє виявлення та лікування мають вирішальне значення для запобігання поширенню інфекції. Численні позашлункові ускладнення, такі як ЗДА, імунна тромбоцитопенічна пурпура, дефіцит вітаміну В12, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та низка неврологічних розладів, також пов'язані з інфекцією НР. Обізнаність про особливості НР та пов'язану з цією бактерією небезпеку для здоров'я, необхідна для мінімізації або навіть ліквідації інфекції. Таким чином, існує нагальна потреба підвищити стандарти для застосовуваних на даний момент стратегій діагностики, ерадикації та альтернативного лікування. Крім того, необхідний короткий огляд традиційних і передових

підходів, які довели ефективність у виявленні та лікуванні НР. Виходячи з наявних наукових даних та клінічних характеристик розглянутої проблеми, оптимальний діагностичний підхід вимагає зважування кількох факторів. Слід також вивчати патофізіологію та всі імовірні патогенні механізми НР, зосереджуючись більше на факторах вірулентності цієї бактерії, що викликають інфекцію, а також особливостях анемічного синдрому та захворювань ШКТ як наслідок інфікування.

НР етіологічно пов'язана з кількома важливими захворюваннями верхніх відділів ШКТ, включаючи хронічний неатрофічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та ДПК, атрофічний гастрит, лімфому, асоційовану з лімфатичною тканиною слизової оболонки (MALT-лімфому), аденокарциному шлунка. В сучасній літературі були згадані механізми [20-21], за допомогою яких НР може спричинити ЗДА, наприклад, погіршувати поглинання заліза та збільшувати його втрату. Пептична виразка та злоякісні новоутворення, спричинені інфекцією НР можуть призвести до шлунково-кишкової крововтрати та, зрештою, до ЗДА. Однак пацієнти, інфіковані НР, переважно мають хронічний гастрит, який не пов'язаний із шлунково-кишковою кровотечею. Хоча гастрит не пов'язаний із шлунково-кишковою втратою крові, він може призвести до хронічного атрофічного гастриту, який асоціюється з гіпохлоргідрією або ахлоргідрією. Оскільки хлористоводнева кислота відіграє вирішальне значення для всмоктування заліза, атрофічний гастрит може спричинити порушення всмоктування заліза та ЗДА. Мета-аналізи показали [21], що ерадикація НР у поєднанні з прийомом препаратів заліза була більш ефективною для лікування ЗДА, ніж застосування тільки препаратів заліза як самостійну терапію. Таке спостереження може виправдати рекомендацію Британського товариства гастроентерології, яке наполегливо наполягає на ерадикації НР у пацієнтів із ЗДА та нормальними змінами під час колоноскопії.

Насправді кілька метааналізів чітко показали сильний зв'язок між інфекцією НР та ЗДА [20-21]. Однією з основних причин ЗДА під час інфікування Нр є втрата крові внаслідок кровотечі (тобто виразкової кровотечі) у інфікованих пацієнтів. Проте ЗДА, асоційована з Нр, також може виникати у пацієнтів з інтактною слизовою оболонкою, що призводить до подальших досліджень з метою кращого визначення патофізіологічних механізмів, що лежать в основі такої асоціації. За даними Boyanova L. [22], одним із шляхів, через які інфекція НР може призвести до дефіциту заліза, є вплив на поглинання заліза ентероцитами та його вивільнення з макрофагів через підвищення рівня гепсидину. Boyanova L., Hadzhiyski P. в своїй роботі продемонстрували більш часті поліморфізми генів у білку, що активує нейтрофіли, штамів НР у пацієнтів із НР-асоційованим ЗДА, ніж у пацієнтів без ЗДА.

Підвищений внутрішньошлунковий рН внаслідок хронічного гастриту, пов'язаного з НР, може погіршити перетворення харчового  $Fe^{3+}$  у  $Fe^{2+}$ , таким чином зменшуючи дуоденальне всмоктування заліза [22]. Крім того, НР може посилювати експресію  $TNF\alpha$ , який є прозапальним цитокіном, і може стати причиною ЗДА. В дослідженнях вищезазначених авторів було продемонстровано, що ерадикація інфекції призводить до зворотного розвитку ЗДА у 75% пацієнтів. Зв'язок між НР та ЗДА також має відношення до канцерогенезу шлунка, пов'язаного з НР [22]. В результаті таких тезисів було доведено, що дефіцит заліза може сприяти подальшій колонізації шлунка бактерією, а також полегшує збірку системи секреції типу 4, через яку НР вводить  $СаgA$  в епітеліальні клітини шлунка. Добре відомо, що  $СаgA$  має прозапальну дію та стимулює внутрішньоклітинні шляхи після свого фосфорилування, що стимулює проліферацію та зменшує апоптоз, таким чином сприяючи розвитку раку шлунка внаслідок інфікування цією бактерією. Тому можна вважати, що НР, може бути прямо пов'язана зі ЗДА у пацієнтів з диспепсією.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) може бути спричинена прихованою шлунково-кишковою (ШКТ) крововтратою; однак ендоскопічні результати у дітей з анемією неясні. З 58 пацієнтів у 36 (62,1%) були ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, причому ерозивний гастрит був найчастішим. Крім того, 26 пацієнтів пройшли супутню колоноскопію, а 12 (46,2%) мали ураження нижніх відділів шлунково-кишкового тракту. Загалом у 44 (75,9%) пацієнтів були ураження верхніх або нижніх відділів шлунково-кишкового тракту. У 13 пацієнтів (22,4%) виявлено хелікобактерну інфекцію. Пацієнти з ураженнями, виявленими при ендоскопії, мали значно нижчий рівень гемоглобіну (8,9 проти 10,0 г/дл,  $p = 0,047$ ) і середній об'єм крові (75,5 проти 80,9 фл,  $p = 0,038$ ). Частка пацієнтів, які раніше отримували лікування ЗДА, також була вищою серед пацієнтів з ураженнями при ендоскопії. У багатофакторному аналізі вік  $\geq 10$  років (відношення шансів [OR], 6,00; 95% довірчий інтервал [CI], 0,56–10,75) і результати позитивного аналізу калу на приховану кров (FOBТ) (OR, 2,25; 95% CI, 0,14) –4,52) були факторами, пов'язаними з ураженням ШКТ. Наявність шлунково-кишкових симптомів не була пов'язана з ураженням шлунково-кишкового тракту. У цьому дослідженні за допомогою ендоскопії у дітей із ЗДА було виявлено високу частку уражень ШКТ. Ендоскопію слід розглядати у дітей із ЗДА навіть без шлунково-кишкових симптомів, особливо у дітей старшого віку та з позитивними результатами FOBТ. Ендоскопію слід розглядати у дітей із ЗДА навіть без шлунково-кишкових симптомів, особливо у дітей старшого віку та з позитивними результатами FOBТ.

Було виявлено 53 і 147 осіб з інфекцією *H. pylori* та без неї відповідно. Пацієнти з інфекцією *H. pylori* показали вищу концентрацію sTfR ( $p < 0,02$ ) і вище співвідношення sTfR/log феритину ( $p < 0,05$ ). На основі феритину  $< 30$  мкг/л та/або TSAT  $< 20\%$ , 25/53 (47,2%) пацієнтів з інфекцією *H. pylori* та 63/147 (42,9%) без інфекції *H. pylori* показали ID. На підставі TP-аналізів 10/53 (18,9%)



пацієнтів з хелікобактерною інфекцією та 17/147 (11,6%) без *H. pylori* ідентифіковані з ID. Завершена ерадикаційна терапія, як правило, асоціювалася з функціональним ID. Інфекція *Helicobacter pylori* була пов'язана зі значно вищими концентраціями sTfR у плазмі та співвідношенням sTfR/log феритину. Пацієнти з ерадикаційною терапією *H. pylori* частіше виявлялися за допомогою функціонального ID порівняно з пацієнтами без ерадикаційної терапії при використанні нових біомаркерів.

Інфекція *H. pylori* була діагностована за допомогою тесту на антиген *H. pylori* в калі та гістопатологічних знахідок під час ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Пацієнти були розподілені на 2 групи; *H. pylori* - позитивної і *H. pylori* - негативної груп. Гемоглобін, сироватковий феритин, трансферин (sTfR), цинк і мідь оцінювали в усіх включених дітей. Рівень гемоглобіну, сироваткового феритину та цинку були значно нижчими у *H. pylori* -позитивних пацієнтів порівняно з *H. pylori* -негативними пацієнтами. Однак рівень міді в сироватці крові був порівняним у двох групах. Після лікування рівень гемоглобіну, сироваткового феритину та сироваткового цинку значно підвищився у *H. pylori* -позитивних пацієнтів, особливо у тих, хто відповів на лікування, порівняно з їхніми рівнями до лікування. Існувала значуща негативна кореляція між тяжкістю гістопатологічних аномалій та рівнем гемоглобіну, сироваткового феритину та рівня цинку, але значний позитивний зв'язок із концентрацією sTfR у *H. pylori* -позитивних пацієнтів. Діти, інфіковані *H. pylori*, мали низький рівень феритину та цинку в сироватці крові, але високий рівень sTfR без впливу на рівень міді в сироватці крові. Після лікування рівень гемоглобіну, сироваткового феритину та цинку значно покращився у *H. pylori* -позитивних пацієнтів. Гістологічні дані шлунка суттєво корелювали з рівнями гемоглобіну, сироваткового феритину, цинку та sTfR.

Дефіцит заліза є поширеним розладом харчування в усьому світі, і останні дослідження показали потенційний зв'язок між інфекцією *H. pylori* та розвитком

або загостренням дефіциту заліза. Ця стаття має на меті синтезувати наявну літературу з цієї теми, з'ясувати можливі механізми, що лежать в основі цього зв'язку, обговорити діагностичні проблеми, терапевтичні підходи та окреслити шляхи майбутніх досліджень. Дефіцит заліза є серйозною проблемою для охорони здоров'я в усьому світі, що призводить до низки несприятливих наслідків для здоров'я. *H. pylori* є бактеріальним збудником, який колонізує слизову оболонку шлунка людини та бере участь у різних шлунково-кишкових розладах. Нові дані свідчать про потенційний взаємозв'язок між інфекцією *H. pylori* та метаболізмом заліза, що ставить питання щодо його наслідків для клінічного лікування. Епідеміологічні дослідження показали більшу поширеність інфекції *H. pylori* серед осіб із дефіцитом заліза порівняно з тими, хто не має. Крім того, ерадикація *H. pylori* була пов'язана з покращенням рівня заліза у деяких пацієнтів, що підтверджує гіпотезу причинно-наслідкового зв'язку. Однак існують суперечливі результати, що вимагає подальшого дослідження ролі *H. pylori* у дефіциті заліза. Для пояснення зв'язку між інфекцією *H. pylori* та дефіцитом заліза запропоновано декілька механізмів. До них належать зміни в секреції шлункової кислоти, порушення всмоктування харчового заліза через запалення слизової оболонки та порушення механізмів транспорту заліза в шлунково-кишковому тракті. Крім того, гастрит, спричинений *H. pylori*, може призвести до прихованої шлунково-кишкової кровотечі, посилюючи втрату заліза. Діагностика дефіциту заліза в контексті інфекції *H. pylori* викликає труднощі через збіг симптомів і результатів лабораторних досліджень. На традиційні маркери статусу заліза, такі як сироватковий феритин і насичення трансферину, може впливати запалення, пов'язане з гелікобактерним гастритом, що призводить до неправильної інтерпретації результатів. Лікарі повинні враховувати ці фактори при оцінці дефіциту заліза у пацієнтів з інфекцією *H. pylori*. Стратегії лікування дефіциту заліза у пацієнтів з інфекцією *H. pylori* включають ерадикаційну терапію в

поєднанні з пероральним прийомом добавок заліза. Однак ефективність цього підходу може відрізнятись залежно від індивідуальних факторів пацієнта та тяжкості дефіциту заліза. Нові терапевтичні методи, спрямовані на запалення, пов'язане з *H. pylori*, і метаболізм заліза вимагають вивчення в майбутніх дослідженнях. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на з'ясуванні точних механізмів, за допомогою яких *H. pylori* впливає на метаболізм заліза, і вивченні потенційних біомаркерів для виявлення пацієнтів із ризиком дефіциту заліза, пов'язаного з *H. pylori*. Крім того, необхідні рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки ефективності різних схем лікування та оцінки віддалених результатів, включаючи ризик рецидиву дефіциту заліза та пов'язаних з цим ускладнень. Підсумовуючи, накопичені докази свідчать про складну взаємодію між інфекцією *H. pylori* та дефіцитом заліза з потенційними наслідками для клінічної практики. Розуміння механізмів, що лежать в основі цього зв'язку, і оптимізація діагностичних і терапевтичних підходів є важливими кроками до ефективного управління дефіцитом заліза у пацієнтів з інфекцією *H. pylori*. Продовження досліджень у цій галузі обіцяє покращити результати лікування пацієнтів і зменшити тягар захворюваності, пов'язаної з дефіцитом заліза.

Постгеморагічна анемія є станом, що характеризується важким крововтратою та зниженням рівня гемоглобіну в крові. *Helicobacter pylori* є мікроорганізмом, який часто колонізує шлункову та кишкову слизову оболонку людини та може бути пов'язаний з хронічними захворюваннями шлунка та кишечника. Останні дослідження вказують на можливий зв'язок між інфекцією *H. pylori* та розвитком постгеморагічної анемії. Клінічні спостереження показують, що пацієнти з інфекцією *H. pylori* мають підвищений ризик розвитку важкої кровотечі з шлунково-кишкового тракту, що може призвести до постгеморагічної анемії. Дослідження також підтверджують, що видалення *H. pylori* може покращити ефективність лікування анемії у цих

пацієнтів. Потенційні механізми, що пояснюють зв'язок між *H. pylori* та постгеморагічною анемією, включають руйнування слизової оболонки шлунка та кишечника, розвиток виразок, які можуть стати джерелом кровотечі, та вплив на залози, що виробляють гастрин, що може призвести до підвищення кислотності шлункового соку та подальшого пошкодження слизової оболонки. Для діагностики постгеморагічної анемії у пацієнтів з підозрою на інфекцію *H. pylori* можуть використовуватися різні методи, включаючи гастродуоденоскопію, визначення рівня гастрину в крові та тести на наявність *H. pylori*. Лікування включає ерадикацію *H. pylori* за допомогою антибіотиків, яка може покращити кровопостачання слизової оболонки та сприяти зціленню виразок, а також симптоматичну терапію анемії. Подальші дослідження потрібні для кращого розуміння механізмів взаємодії між *H. pylori* та постгеморагічною анемією, а також для визначення оптимальних методів діагностики та лікування цього ускладнення. Розробка нових стратегій профілактики та лікування може сприяти зниженню захворюваності та покращенню результатів лікування у пацієнтів з постгеморагічною анемією. Інфекція *H. pylori* може бути пов'язана з розвитком постгеморагічної анемії через різноманітні механізми, які включають пошкодження слизової оболонки та підвищення кислотності шлункового соку. Дальші дослідження цього зв'язку є важливими для вдосконалення діагностики та лікування постгеморагічної анемії та покращення результатів лікування у пацієнтів з цим станом.

Отже, невідомий і не до кінця вивчений союз між ЗДА та НР, яка приховано паразитує в шлунку людини, розкриває нові виміри в здоров'ї. Таке загадкове співжиття може відігравати ключову роль у розвитку ЗДА та пояснити невідомі аспекти цього захворювання. Усі рандомізовані клінічні дослідження, включені до цього систематичного огляду, стверджують, що ерадикаційна терапія НР підвищує рівень феритину в сироватці крові порівняно з початковим рівнем.

## 1.2. В12-дефіцитна та гемолітична анемія

Ще одним перспективним моментом в клініці є вивчення кореляції НР для із розвитком В12-дефіцитної анемії. Це захворювання зумовлено порушенням кровотворення внаслідок дефіциту в організмі вітаміну В12. При В12-дефіцитної анемії характерно ураження кровотворної, нервової систем та ШКТ [23].

За даними Waisberg D. [24] перніціозна анемія, історично пов'язана з порушенням всмоктування вітаміну В12 через патологію секреції внутрішнього фактора Кастла, і на фоні такого стану можливий розвиток гастриту. Цей систематичний огляд [24] глибоко занурюється в багатогранний зв'язок між інфекцією НР, автоімунним гастритом і наявністю внутрішніх факторів і антитіл до паріетальних клітин. Проведений комплексний пошук у базі даних виявив більш високу поширеність інфекції НР у пацієнтів із перніціозною анемією, а деякі дослідження свідчать [24] про подальше підвищення рівня вищезгаданих антитіл.

За твердженнями Harmandar F. [25], при прогресуючій В12-дефіцитній анемії можливе ураження нервової системи. Розвивається фунікулярний мієлоз, який спочатку проявляється демієлінізацією, а потім дегенерацією нервових волокон у спинному мозку та спинномозкових нервах. Клінічними симптомами ураження нервової системи при перніціозній анемії можуть бути слабкість у ногах, відчуття мурашок по тілу, зниження сухожильних рефлексів, парепарези, порушення функцій тазових органів. Для лікування В12 дефіцитної анемії хворим призначають препарати вітаміну В12 (ціанокобаламін). Неодмінною умовою лікування В12 дефіцитної анемії при виявленні інфекції НР є ерадикація збудника.

Низькі рівні вітаміну В12 і підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові, так званого метаболічного продукту вітаміну В12, були описані у

пацієнтів, інфікованих НР. На подальше підтвердження зв'язку між інфекцією НР та дефіциту вітаміну В12 вказують сироваткові рівні вітаміну В12 і гомоцистеїн, які після ерадикації повертаються до норми [26]. Зниження всмоктування вітаміну В12 у випадку НР-інфекції може бути наслідком внутрішнього дефіциту фактора, який зазвичай виробляється шлунковими парієтальними клітинами, які пошкоджені при наявності НР пов'язаного з переважним гастритом. Крім того, інфекція НР також може бути пов'язана з аутоімунним атрофічним гастритом, який характеризується дифузним атрофічним процесом слизової шлунка та наявністю антитіл до внутрішнього фактора. Завдяки цим науковим доказам усі пацієнти з нез'ясовною мегалобластною анемією, пов'язані з дефіцитом вітаміну В12. При дефіциті В12 і розвитком анемії необхідно провести діагностичне тестування на інфекцію НР, із подальшою ерадикацією.

Широко повідомляється в літературі [26] про вищу поширеність інфекції НР у пацієнтів із перніціозною анемією порівняно з контрольними групами, що свідчить про можливий зв'язок між цими двома станами. Крім того, ерадикація НР була пов'язана з поліпшенням гістології шлунка та зниженням антитіл до парієтальних клітин, що додатково підтверджує гіпотезу цього зв'язку. Незважаючи на ці відкриття, точні механізми, які лежать в основі потенційного зв'язку між НР та В12 анемією, до кінця не вивчені. Було припущено, що інфекція НР може викликати хронічне запалення та імунну відповідь, що може сприяти виробленню антитіл до парієтальних клітин.

За даними Abosamra M. [27], В12-дефіцитна анемія є класичним розладом, що характеризується порушенням всмоктування вітаміну В12 через недостатню секрецію ферментів парієтальними клітинами шлунка. Це тісно пов'язано із НР, хронічним запальним станом, який вражає переважно тіло шлунка та призводить до руйнування парієтальних клітин. В свою чергу, аутоімунний гастрит та НР характеризується наявністю специфічних антитіл, включаючи

антитіла проти внутрішнього фактора і антитіла до парієтальних клітин. Ці антитіла відіграють вирішальну роль у патогенезі перніціозної анемії, пригнічуючи зв'язування вітаміну В12 і викликаючи руйнування парієтальних клітин шлунка.

Santos M. стверджує [28], що немає суттєвих статистичних відмінностей щодо рівнів гемоглобіну, рівнів гастрину або наявності/ступеню оксинтальної атрофії слизової оболонки між пацієнтами з інфекцією НР та без неї. Ті, хто страждав на В12 анемію в комбінації із НР, частіше мали супутні імунологічні захворювання з проявами шкірно-слизової оболонки порівняно з серонегативними особами (100% проти 58,5%;  $P = 0,016$ ).

Asiimwe D. та Hou V. зазначають [29-30], що вітамін В12 (кобаламін) є одним із вітамінів, які організм не може синтезувати, але отримує з харчових джерел. Вітамін В12, який приймається, зв'язується з тваринними білками. Після гідролізу шлунковим пепсином і соляною кислотою вітамін В12 зв'язується з внутрішнім фактором, який вивільняється парієтальними клітинами шлунка і є важливим для його всмоктування в дистальному відділі клубової кишки. В12 анемія є найпоширенішою причиною дефіциту вітаміну В12 в усьому світі, що є наслідком порушення всмоктування кобаламіну через відсутність синтезу внутрішнього фактора через аутоімунний процес, що викликає аутоімунний гастрит [31-32]. Дефіцит вітаміну В12 є поширеним явищем, але може бути відносно недостатньо розпізнаним із поширеністю від 3% до 40% серед дорослого населення. У попередньому дослідженні поширеність від 15% до 25% була виявлена серед мешканців громади та будинків престарілих [32]. Дефіцит В12 може залишатися непоміченим із проявами від безсимптомних до широкого спектру гематологічних і нейропсихіатричних особливостей. Неврологічні аномалії можуть бути кардинальною або наявною формою.

За даними Song I. та Nasif W. [33-34], ерадикація НР у пацієнтів похилого віку з дефіцитом кобаламіну призводить до підвищення рівня кобаламіну та зниження рівня гомоцистеїну в крові протягом тривалого періоду. Дослідження продемонструвало зворотну кореляцію між рівнем кобаламіну в сироватці крові та гістопатологічними балами, що вказує на те, що нижчі рівні вітаміну В12 асоціюються з більш серйозними гістопатологічними змінами. Крім того, після ерадикації НР спостерігається значне покращення гематологічних параметрів та рівнів вітаміну В12 у сироватці крові, незалежно від статусу ерадикації. Інше дослідження [35-36], проведене на дорослих, показало, що ерадикаційна терапія НР у пацієнтів похилого віку з дефіцитом кобаламіну ефективно призводить до зниження рівня гомоцистеїну та підвищення рівня кобаламіну. Ці дані свідчать про те, що ерадикація НР може сприяти нормалізації параметрів крові, пов'язаних з дефіцитом кобаламіну.

Необхідно відзначити, що вкрай важливо з обережністю підходити до потенційної ролі НР в представлених умовах [37]. Необхідні подальші дослідження, щоб закріпити висновки та вдосконалити стратегії клінічного лікування цього стану. На сьогоднішній день взаємозв'язок між вітаміном В12, антитілами до внутрішнього фактора шлунка і паріетальними антитілами та інфекцією НР в контексті перніціозної анемії залишається предметом досліджень [38]. Точні механізми та причинний зв'язок потребують подальшого дослідження, щоб встановити остаточний зв'язок між цими факторами. Розуміння потенційного зв'язку між інфекцією НР та перніціозною анемією має клінічне значення, оскільки це може дати поштовх до нових терапевтичних підходів або профілактичних стратегій.

За даними Mubiru I [39], Діти з серповидноклітинною анемією (СКА) мають високу схильність до ряду інфекцій і шлунково-кишкових розладів. Дослідження дітей, які живуть у країнах з низьким рівнем доходу, показали високий рівень інфікування *Helicobacter Pylori* ( *H.pylori* ), однак немає жодних



повідомлень щодо дітей Уганди з SCA. *Helicobacter pylori* виявлена у 49% (168/340); (95% довірчий інтервал (ДІ): 44,1, 54,7) суб'єктів дослідження. Наявність болю в епігастральній ділянці була незалежно пов'язана з інфекцією *H. Pylori* [40].

Дослідження Yisak H показує [41-42], що Інфекція *Helicobacter pylori* є одним з найпоширеніших хронічних бактеріальних захворювань людини. Вагітні матері є групою населення, найбільш уразливою до інфекції *H. pylori*. Мета цього дослідження полягала в оцінці поширеності інфекції *H. pylori* та пов'язаних з нею факторів серед вагітних матерів, які отримують допологовий нагляд у загальній лікарні Дебре-Табор, Дебре-Табор, Ефіопія. Інституційне перехресне дослідження було проведено на 290 вагітних жінках. Тест на антиген калу використовується для виявлення активної присутності антигену *H. pylori* в калі [43]. Для оцінки потенційних факторів, відповідальних за інфекцію *H. pylori*, було проведено двофакторний та багатфакторний логістичний регресійний аналіз. Змінні, пов'язані з поширеністю інфекції *H. pylori* ( $p$ -значення  $<0,05$ ), вважалися статистично значущими. Це дослідження показує, що поширеність інфекції *H. pylori* серед вагітних жінок була низькою порівняно з загальною популяцією. Незважаючи на меншу поширеність, рівень анемії був сильно пов'язаний з поширеністю інфекції *H. pylori*. Це означає, що інфекція *H. pylori* є проблемою громадського здоров'я [44-45]. Що стосується рівнів анемії у *H. pylori* позитивних вагітних матерів, то 4 (7,7%) мали 7–9 г/дл, 12 (23,1%) 9–11 г/дл, 25 (48,1%)  $< 7$  г/дл і 11 (21,2%)  $\geq 12$  г/дл. Крім того, з 52 *H. pylori* позитивних вагітних матерів 23 (44,2%), 7 (13,5%), 1 (1,9) і 21 (40,4%) мали групу крові А, В, АВ і О відповідно. Було виявлено, що рівень анемії є суттєвим фактором, який тісно пов'язаний з поширеністю інфекції *H. pylori*. Вагітні жінки, які мали рівень анемії  $\geq 12$  г/дл з AOR (95% ДІ: 0,268 [0,101–0,711]), мали на 27% меншу ймовірність інфікування *H. pylori* порівняно з тими, хто мав рівень анемії  $<7$  г/дл [46].

Ймовірною причиною цього дослідження можуть бути деякі можливі механізми, за допомогою яких *H. pylori* впливає на метаболізм заліза шляхом зниження всмоктування [47]. Інфекція *H. pylori* розвинула хронічну виразку шлунка; це знижує концентрацію соляної кислоти (секреції аскорбінової кислоти), що збільшує вироблення гепсидину, пов'язане з *H. pylori* виразкою шлунка, що призводить до зниження всмоктування заліза в кишечнику. Можна очікувати, що *H. pylori* не виживе в кислих шлункових умовах, створених кислими цитрусовими. Коли *H. pylori* не поглинає залізо для росту, підвищення доступності заліза в лактоферині в слизовій оболонці шлунка не впливає на всмоктування заліза. Навпаки, конкуренція бактерій-господарів за надходження заліза в їжу не відбувається [48-49].

У цьому дослідженні було розглянуто 2391 педіатричного пацієнта, серед яких 29% (n = 699) мали анемію, 23% (n = 549) мали низький рівень феритину без анемії та 48% (n = 1143) не мали анемії. Найчастішими симптомами були біль у животі, диспепсія та затримка росту [50]. Коли результати ендоскопії порівнювали з результатами пацієнтів із групою без анемії, гастрит *Helicobacter pylori* (24%/17,6%) і целиакія (6%/2,2%) частіше спостерігалися при низькому рівні феритину без анемії, що вказувало на статистичну достовірну різницю (p = 0,000/ p = 0,04). Гастрит, викликаний *Helicobacter pylori*, і целиакія частіше спостерігалися у зв'язку з низьким рівнем феритину. Низький рівень феритину без анемії може бути ранньою та тихою ознакою целиакії.

Встановлені механізми анемії включають: анемію недостатнього виробництва, підвищене руйнування та крововтрату [51-52]. Після діагностики анемії необхідно з'ясувати її причину. Найпоширенішою причиною анемії є дефіцит заліза, який вражає понад мільярд людей, переважно жінок і дітей. *Helicobacter pylori* вважається можливою етіологією анемії. Кілька епідеміологічних і клінічних досліджень продемонстрували кореляцію між інфекцією *H. pylori* і анемією. Тим не менш, між висновками кількох досліджень

щодо ролі *H. pylori* у індукуванні анемії виникають суперечності [53-54]. Патофізіологічні процеси, за допомогою яких *H. pylori* сприяє залізодефіцитній анемії, до кінця не вивчені. Було припущено, що інфекція *H. pylori* стимулює печінку виробляти гормон під назвою гепсидин. Гепсидин контролює метаболізм заліза в еритроцитах і вивільняє накопичене залізо з макрофагів ретикулоендотеліальної системи, що призводить до стану, який називають «анемією запалення». Попередні дослідження показали, що рівень гепсидину в сироватці крові був підвищений у пацієнтів з інфекцією *H. Pylori*, і ці рівні повернулися до норми після ліквідації інфекції. Кровотеча, викликана хронічним гастритом, яка виникає у пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, є ще одним можливим механізмом залізодефіцитної анемії [55]. Поширеність анемії та інфекції *H. pylori* є поширеним явищем у країнах, що розвиваються. Однак доступні дані про населення Саудівської Аравії все ще обмежені. Таким чином, це дослідження було спрямоване на дослідження кореляції між інфекцією *H. pylori* та анемією серед саудівських пацієнтів з нез'ясованою анемією та вивчення зв'язку між інфекцією *H. pylori* та гематологічними параметрами цих пацієнтів за допомогою дослідження типу «випадок-контроль» [56-57].

Поширеність позитивного результату *H. pylori* залежить від регіону. У 2017 році Ноої та інші 11 провели систематичний огляд і мета-аналіз поширеності інфекції *H. pylori* у всьому світі . Вони вказали на значні відмінності в поширеності інфекції *H. pylori* між регіонами та країнами. Вони повідомили, що поширеність була найвищою в Африці, за якою йдуть Латинська Америка, Карибський басейн та Азія. Проте рівень інфікування *H. pylori* був найнижчим у Північній Америці та Океанії. У високорозвинутих країнах, таких як західний світ, поширеність інфекції *H. pylori* знизилася протягом попередніх 2 десятиліть, тоді як поширеність зросла в країнах, що розвиваються, і в нових індустріальних країнах. Ці варіації в поширеності інфекції *H. pylori* відображаються на варіаціях соціально-економічного статусу націй на рівні

урбанізації, санітарії та наявності доступу до гігієнічної їжі та чистої води. Повідомлялося про відмінності в поширеності інфекції *H. pylori* не тільки в різних країнах, але й про значні відмінності навіть у межах однієї країни [58].

Також важливо зазначити, що відмінності в поширеності інфекції *H. pylori* від регіону до регіону мають важливий вплив на глобальну майбутню поширеність наслідків, пов'язаних з *H. pylori*, оскільки було встановлено, що ця інфекція пов'язана з іншими хронічними захворюваннями, включаючи рак шлунка та захворювання, пов'язані з анемією [58]. Дані вказують на відсутність істотного зв'язку інфекції *H. pylori* з віком пацієнтів, рівнем гемоглобіну, кількістю еритроцитів, сироватковим феритином, MCV і кількістю тромбоцитів з рівнем MCH ( $p > 0,05$ ) [58]. Ці висновки були підтверджені низкою раніше вивчених звітів, проведених серед різних груп населення. Однак було також повідомлено про кілька знахідок. Ці варіації можуть бути наслідком відмінностей у соціальному та економічному статусі різних груп населення.

Кілька досліджень досліджували зв'язок інфекції *H. pylori* з анемією в різних регіонах світу, але навколо цього існують суперечності. Деякі з них вважали, що анемія є ускладненням інфекції *H. pylori*, тоді як інші повідомили про відсутність кореляції між ними. Щоб визначити зв'язок інфекції *H. pylori* з анемією у пацієнтів Саудівської Аравії, їх було розділено на 2 групи відповідно до статусу антигену *H. pylori*, а саме групу *H. pylori* (+) і групу *H. pylori* (-). Групу *H. pylori* (+) далі поділяли на 2 групи; група анемічних і неанемічних. Дані показали суттєву різницю в рівнях гемоглобіну, RBC, MCV, MCH та феритину сироватки між анемічними та неанемічними пацієнтами, інфікованими *H. pylori* ( $p < 0,05$ ). Крім того, дані також показали, що анемія була виявлена у 17,3% випадків *H. pylori* (+) і 16,3% анемія у випадках *H. pylori* (-). Загалом дані показали відсутність зв'язку анемії з інфекцією *H. pylori* [58]. Ці висновки узгоджувалися з низкою досліджень. 23 Однак інші також повідомили про інші спостереження. Це може бути пов'язано з відмінностями в

характеристиках пацієнтів з різних популяцій. Основні причини цих відмінностей серед різних популяцій все ще потребують подальших досліджень. Наслідки результатів цього дослідження дозволили зрозуміти зв'язок між анемією та пацієнтами, інфікованими *H. pylori*. Ці висновки підтверджують протиріччя попередніх досліджень щодо ролі *H. pylori* у спричиненні анемії.

В дослідженні Elsaadany E. серед усіх пацієнтів НР-інфекцію спостерігали у 24 (16%) пацієнтів. Не було різниці між НР-позитивними та НР-негативними групами за статтю, віком, балами Марша, рівнями серологічних тестів, кількістю тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів, CRP, вітаміну В12 і рівнів фолієвої кислоти. Рівень анемії серед НР-негативних пацієнтів становив 32,54%, показник НР-позитивних пацієнтів був значно вищим і становив 79,17% ( $p < 0,001$ ). Медіана феритину НР-негативних пацієнтів становила 41,49 (1-1441) і 13 (2,4-22) для НР-позитивних пацієнтів ( $p < 0,001$ ). Рівень анемії був у 6,8 разів вищим у НР-позитивних пацієнтів з целиакією. Пацієнти з целиакією з анемією повинні мати НР-інфекцію в списку можливих причин, особливо у пацієнтів з рефрактерною анемією.

Хоча існують певні докази про взаємозв'язок між цими двома станами, механізми взаємодії залишаються під питанням [59]. Гемолітична анемія є патологічним станом, характеризується прискореним руйнуванням еритроцитів та недостатньою компенсацією через недостатню продукцію нових еритроцитів. *Helicobacter pylori* є бактерією, що зазвичай колонізує слизову оболонку шлунка та приносить за собою ряд хронічних захворювань. Останніми роками виникла гіпотеза щодо можливого зв'язку між інфекцією *H. pylori* та розвитком гемолітичної анемії. Клінічні спостереження та епідеміологічні дослідження вказують на асоціацію між інфекцією *H. pylori* та підвищеним ризиком розвитку гемолітичної анемії, зокрема імунного тромбоцитопенічного пурпуру та аутоімунної гемолітичної анемії [60]. Проте докладні механізми, за допомогою яких *H. pylori* може сприяти цим захворюванням, залишаються

невизначеними. Одним із потенційних механізмів взаємодії між *H. pylori* та гемолітичною анемією є імунологічні реакції. Бактерія може викликати системну імунну відповідь, що призводить до руйнування еритроцитів через автоімунні механізми [61]. Крім того, відомо, що *H. pylori* може впливати на гемостаз та сприяти утворенню тромбів, що також може бути пов'язано з розвитком гемолітичної анемії. Для розкриття відносин між *H. pylori* та гемолітичною анемією необхідні подальші дослідження, як клінічні, так і експериментальні. Можливі механізми взаємодії повинні бути досліджені в деталях, використовуючи експериментальні моделі, молекулярно-біологічні та імунологічні підходи. Крім того, клінічні спостереження потрібно підтвердити на великих популяційних групах, а також вивчити ефективність антибіотичної терапії *H. pylori* у пацієнтів з гемолітичною анемією. На сьогоднішній день існують певні дані, які вказують на можливий зв'язок між інфекцією *H. pylori* та розвитком гемолітичної анемії [62]. Проте для встановлення точних механізмів взаємодії та розробки ефективних стратегій лікування необхідні подальші дослідження. Однак враховуючи потенційну серйозність наслідків обох станів, ці дослідження мають важливе клінічне значення і можуть сприяти поліпшенню лікування пацієнтів з гемолітичною анемією.

### **1.3. Helicobacter pylori як причина інших гематологічних і шлунково-кишкових захворювань**

*Helicobacter pylori* – це одна з найпоширеніших інфекцій у всьому світі. В даний час доведено клінічну значущість інфекції *H. pylori* у розвитку захворювань гастродуоденальної зони, таких як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфома та рак шлунка. З'явилися переконливі докази, що інфекція *H. pylori* асоційована з розвитком низки екстрагастродуоденальних захворювань [63].

Найпоширеніший наслідок інфікування *H. pylori* – дефіцит заліза. Він виникає насамперед через хронічну крововтрату при ерозивному гастриті, виразкових дефектах, раку, дефектах слизової оболонки шлунка при MALT-лімфомі. Інший механізм розвитку дефіциту заліза схожий на механізм розвитку анемії при хронічному захворюванні. Таким чином, підвищується синтез гепсидину (пептиду, що регулює всмоктування заліза), внаслідок чого на рівні ентероцитів блокуються всмоктування заліза та його підвищене депонування у макрофагах [64-65]. Причиною розвитку дефіциту заліза є можливе зниження всмоктування негемового заліза (заліза з рослинних продуктів) лише на рівні ентероцитів – ахлоргідрія.

Атрофічний гастрит – це комплексний синдром, який виникає внаслідок інфікування НР або в контексті аутоімунітету шлунка. Він часто має доброякісний перебіг, але може призвести до потенційно небезпечних для життя ускладнень – важкої анемії. *H. pylori* зазвичай асоціюється з хронічним активним гастроентеритом, і бактерія паразитує в залозах під поверхнею слизової. Існує значний зв'язок між інфекцією НР та раком шлунка, виразковою хворобою та лімфомою слизової оболонки шлунка. Дослідження, проведене Shatila та Thomas, показало [66], що інфекція НР може призвести до карциноми шлунка та лімфоми лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою, у 90% випадків. Крім того, інфекція НР тісно пов'язана з виразкою шлунка (до 80% випадків) і ДПК (приблизно в 90% випадків). Також існує тісний зв'язок між інфекцією НР та виразками ДПК (у 80% випадків), виразками шлунка (до 80% випадків) і карциномами. У рамках своїх рекомендацій 2014 року ВООЗ закликала викоринити НР, щоб зменшити смертність від раку шлунка в усьому світі [67]. Серед потенційних небезпек для здоров'я населення та навколишнього середовища є бактеріальні штами НР, стійкі до кларитроміцину.

Патофізіологічна участь НР у виникненні захворювань може бути пов'язана з тим фактом, що бактеріальна інфекція запускає системну Th1-опосередковану

імунологічну відповідь, таким чином стимулюючи як специфічні, так і неспецифічні імунні реакції, які можуть ініціювати ланцюг імунологічних реакцій, сприяє IBD [68]. Іншим можливим шляхом зміни є прямий вплив на слизову оболонку кишечника уреаз та цитотоксинів. З іншого боку, захисній ролі бактерії може сприяти вплив на толерогенний фенотип дендритних клітин і Т-регуляторних клітин, що мають імуносупресивні властивості [69]. НР також виробляє пептиди, які надають захисну дію на запалену слизову оболонку кишечника. Зокрема, Нр(2–20) є 19 амінокислотним пептидом, отриманим з N-кінцевої ділянки рибосомального білка L1 НР, біологічні ефекти якого опосередковані через взаємодію з N-формілпептидними рецепторами (FPR), які є семи трансмембранні G-білкові рецептори [70]. FPR людини експресуються на клітинних мембранах імунних клітин хазяїна (наприклад, нейтрофілів, моноцитів), а також на неімунних клітинах, таких як клітини кишкової аденокарциноми, і на базолатеральній мембрані епітеліальних клітин крипт людини

Первинна імунна тромбоцитопенія (РІТ) — це аутоімунне захворювання, яке, як було показано, пов'язане з інфекцією НР. Потенційна патогенна роль НР припускається багатьма дослідженнями, які показують, що успішна ерадикація інфекції НР призводить до підвищення кількості тромбоцитів у діапазоні від 26 до 100% залежно від етнічної та расової приналежності/походження. Патогенним зв'язком між інфекцією НР та РІТ може бути молекулярна мімікрія між поверхневими глікопротеїнами тромбоцитів і амінокислотними послідовностями факторів вірулентності НР, зокрема ліпополісахариду (LPS) НР [71]. Крім того, НР посилює експресію рецептора Fcγ, таким чином збільшуючи фагоцитарну здатність і знижуючи регуляцію інгібіторних рецепторів FcγRIIB, що, у свою чергу, посилює активність моноцитів і аутореактивність з В- і Т-лімфоцитами. В результаті В-лімфоцити виробляють автоантитіла до циркулюючих тромбоцитів. Деякі дослідження показали, що поліморфізм IL-β,



алеля IL- $\beta$  (-511) T, є фактором схильності до розвитку РІТ у НР позитивних суб'єктів. Частково підтверджуючи цю гіпотезу, ерадикація НР у пацієнтів з ПІТ призводить до посилення експресії Fc $\gamma$ RIIB у моноцитах і дезорганізації презентації антигену, що призводить до нерозпізнавання тромбоцитарних антигенів.

Останнім часом з'явилися докази, що існує зв'язок між *H. pylori* і тромбоцитопенією, станом, що характеризується зниженням кількості тромбоцитів в крові. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є важливим патогеном, який здатен колонізувати шлунково-кишковий тракт людини [72]. Ця бактерія асоційована з різноманітними захворюваннями, включаючи хронічний гастрит, виразкову хворобу та рак шлунка. Однак, останні дослідження показують, що *H. pylori* може мати також вплив на гематологічні параметри, зокрема на рівень тромбоцитів в крові. Дослідження показали, що *H. pylori* може викликати імунну реакцію, яка призводить до руйнування тромбоцитів. Механізм цієї реакції досі не повністю зрозумілий, проте вважається, що вона може бути пов'язана з молекулами, які випускає *H. pylori*, такими як цитотоксин-associated gene A (CagA) та вакуолізуючий цитотоксин (VacA). Імунно-медійована тромбоцитопенія може бути результатом молекулярної мімікрії, коли антигени *H. pylori* викликають кросс-реакцію з тромбоцитами, що може спричинити їхнє руйнування в результаті активного імунного втручання [73]. Для діагностики тромбоцитопенії, асоційованої з *H. pylori*, необхідно провести спеціалізовані тести, включаючи кількісний аналіз тромбоцитів та імунологічні дослідження для виявлення антитіл до *H. pylori*. Лікування може включати антибіотикотерапію для ерадикації *H. pylori*, що може призвести до поліпшення рівня тромбоцитів у деяких пацієнтів. Однак, у важких випадках може бути необхідне додаткове лікування, включаючи глюкокортикостероїди або імуномодулятори.

Ще одне захворювання, пов'язане з контамінацією НР - MALT-лімфома - пухлина, що розвивається з лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками. Найчастіше при MALT-лімфомі уражається шлунок, рідше – кишечник, легені, шкіра та орбіта очей. Сьогодні відомо, що НР відіграє особливу роль у розвитку підгрупи лімфом шлунка MALT-типу. Використання ерадикаційної антихелікобактерної антибіотикотерапії на ранніх стадіях MALT-лімфом шлунка призводить до регресії лімфоми та тривалої ремісії хвороби у більшості пацієнтів.

Лікування гематологічних розладів, пов'язаних з *H. pylori*, часто включає мультидисциплінарний підхід, включаючи ерадикаційну терапію *H. pylori* та лікування, адаптоване до конкретного гематологічного стану. У той час як у деяких випадках ерадикація *H. pylori* може призвести до покращення або вирішення гематологічних аномалій, додаткова терапія, така як імуносупресивні засоби або переливання крові [74]. Майбутні напрямки досліджень у цій галузі повинні бути зосереджені на з'ясуванні основних механізмів, що пов'язують інфекцію *H. pylori* з гематологічними розладами, виявленні потенційних біомаркерів для раннього виявлення та стратифікації ризику, а також на оцінці нових терапевтичних втручань, спрямованих на запалення, асоційоване з *H. pylori*, та імунну систему.

## **Висновки**

Отже, досі залишається неясним і суперечливим, яку роль відіграє *H. pylori* у розладах шлунка та виникненні анемічних станів. Однак, *H. pylori* викликає пасивне запалення всередині шлункового епітелію та змінює шляхи передачі сигналу, які служать платформою для патогенезу, але він також розвиває антимікробну резистентність через генетичні зміни та розвиток біоплівки. Протягом усієї історії дослідження, *H. Pylori* привертала завжди велику увагу, оскільки ця бактерія є широко поширеним і складним збудником. Виразка

шлунка та рак є серйозними побічними ефектами, які можуть виникнути через інфекцію *H. pylori*. Крім цього важливим питанням залишаються важкі форми анемії на фоні *H. Pylori*. Тому необхідне раннє виявлення, адекватне подальше спостереження та впровадження альтернативного лікування. Важко переоцінити роль своєчасної діагностики інфекції *H. pylori* у запобіганні розвитку атрофічного гастриту, метапластичних змін і, як наслідок, раку шлунка. Для зниження поширеності інфікування населення *H. pylori* необхідно масове тестування та лікування хворих з підозрою на носійство інфекції. При цьому можна використовувати досвід багатьох країн, у яких за допомогою системи діагностичних та терапевтичних заходів вдалося успішно знизити рівень інфікованості *H. pylori* та зменшити захворюваність і цим самим вчасно попередити розвиток і полегшити перебіг основних типів анемії.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **2.1 Клінічна характеристика хворих**

Проведено ретроспективний аналіз 302 медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, які зверталися за медичною допомогою до КНП «Міська поліклініка №1» та лікувалися з приводу ерозивних неатрофічних гастритів у гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2022-2023 рр., а також 250 медичних карт стаціонарних хворих, які лікувалися з приводу анемічних станів у гематологічному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2022-2023 рр. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік обстежених осіб склав  $(43,7 \pm 3,6)$  роки. Також проведено ретроспективне дослідження у 65 хворих на хронічний *H.pylori*-асоційований гастрит з анемічними станами у динаміці лікування, яке включало 3- або 4-компонентну

ерадикаційну терапію упродовж 14 днів, з наступним призначенням інгібітора протонної помпи (ІПП), препаратів заліза або кобаламіну упродовж 2 місяців.

У контрольну групу включали практично здорових осіб (ПЗО), в яких на момент опитування були відсутні гострі та хронічні загальносоматичні захворювання, скарги та патологічні зміни при фізичному обстеженні, показники лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідали середнім значенням, характерним для здорових людей.

Усі обстежені хворі, окрім хронічного гастриту та анемічних станів, не мали супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), системи кровотворення, що могли б вплинути на результати обстеження.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 302 медичних карт стаціонарних хворих на хронічний гастрит на предмет коморбідності з анемічними станами, визначення частоти їх виникнення та структури АС; II етап – скринінг 250 пацієнтів із АС із визначенням контамінації *H.pylori*; III етап – спостереження у динаміці лікування пацієнтів тривалістю 60 днів після лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., Закону України «Про лікарські засоби» та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів

клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Діагноз хронічний гастрит та дуоденіт встановлювали на підставі скарг, об'єктивних клінічних даних, даних інструментальних та лабораторних методів дослідження, керуючись Наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», з урахуванням рекомендацій Кіотського консенсусу (2015), а також Маастрихт VI/Флорентійського консенсусу (2021). Наявність контамінації НР встановлювали на основі результатів фекального-тесту на антиген *H.pylori* шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (США), позитивного уреазного-тесту з біоптатами слизової оболонки шлунка або ДПК, отриманими під час езофагогастродуоденофіброскопічного дослідження пацієнтів апаратом Olympus.

Діагноз залізодефіцитна анемія встановлювали на підставі Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Залізодефіцитна анемія, затверженого Наказом МОЗ України 02.11.2015 № 709.

Діагноз В12-дефіцитна анемія встановлювали на підставі Наказу МОЗ України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія», додаток 4. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на вітамін-В12 - дефіцитну анемію»

*Критерії включення* в дослідження: амбулаторні та стаціонарні пацієнти; вік від 30 до 70 років; діагноз гастрит, залізодефіцитна анемія, В12-дефіцитна анемія; пацієнтам показана терапія із застосуванням ерадикаційної терапії Н.р., препаратів заліза, кобаламіну; підписана форма інформованої згоди пацієнта.

*Критерії виключення з дослідження:* вірусний гепатит В, С, Д; автоімунний гепатит; токсичні ураження печінки; алкогольна та неалкогольна стеатотична хвороба печінки; генетична патологія печінки; цироз печінки; наявність супутніх хронічних захворювань у стадії декомпенсації або у фазі загострення; цукровий діабет 1 та 2 типу; онкологічні, пульмонологічні, ревматологічні, неврологічні, психічні захворювання; гострий інфаркт міокарда; серцева недостатність II-III; вагітність, лактація.

Обстежено 302 хворих на хронічний неатрофічний гастрит, серед яких контамінацію *H.pylori* було виявлено у 163 особи, що склало 53,9 % (1 група), у 139 осіб тест на *H.pylori* був негативним (46,1 %) (2 група).

Після розподілу досліджених осіб на дві групи нами проведена оцінка їх середніх показників червоної крові. Згідно з отриманими результатами, у 65 осіб 1 групи було встановлено анемічні стани, що склало 39,9% . Водночас, серед хворих 2 групи – анемію встановлено у 21 особи , що склало 15,1 % (табл. 2.1), (рис. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на хронічний гастрит залежно від наявності та структура анемічного синдрому, його етіології, розмірів еритроцитів та колірною показника (n, %).

№ з/п	Анемічний синдром	НАГ Н.р.+, n=163	НАГ Н.р.-, n=139
1.	Наявний АС	65 (39,9 %)	21 (15,1 %)
	Нормоцитарна, нормохромна	1 (1,5 %)	8 (38,1 %)
	Макроцитарна, гіперхромна	12 (18,5 %)	1 (4,8 %)
	Мікроцитарна, гіпохромна	52 (80,0 %)	12 (57,1 %)
2.	Відсутній АС	98 (60,1 %)	118 (53,9 %)



У хворих обох груп переважала мікроцитарна, гіпохромна анемія: у хворих на гастрит +Нр – у 52 (80,0%), хворих на гастрит –Нр – 12 (57,1 %) (OR=3,69 [CI 1,89-7,20] (p<0,05)). Решту анемічних станів представила нормоцитарна, нормохромна анемія – відповідно у 1,5% гастрит +Нр, у хворих на гастрит –Нр – 38,1 % (p<0,05), яка реєструвалась достовірно частіше при гастриті –Нр (R=3,69 [CI 1,89-7,20] (p<0,05)). Ознаки макроцитарної, гіперхромної анемії були зареєстровані у 12 хворих на гастрит +Нр (18,5 %), що значно перевищувало частоту цього виду анемії в групі хворих на гастрит –Нр – 4,8 % (OR=10,23 [CI 1,31-79,69] (p<0,05)) (див. табл. 2.1).

Тривалість захворювання у обстежених хворих на НАГ Нр+ становила від 3 до 15 років. У більшості хворих на НАГ – 68 (41,7 %) тривалість захворювання була до 5 років та від 6 до 10 років – у 75 (46,0 %) хворих, більше 10 років – у 20 (12,3 %) хворих (див. табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю НАГ

Тривалість	НАГ Нр+	НАГ Нр-
------------	---------	---------

захворювання	(n=163)		(n=139)	
	Абсол.	%	Абсол.	%
≤ 5 років	68	41,7	55	39,6
6-10 років	75	46,0	56	40,3
> 10 років	20	12,3	28	20,1

При обстеженні хворих на НАГ Нр- виявлено, що більшість хворих на НАГ 56 (40,3 %) мали стаж захворювання 6-10 років, 55 (39,6 %) хворих – менше 5 років, 28 (20,1 %) хворих – більше 10 років.

При дослідженні анамнезу було встановлено, що більшість пацієнтів пов'язувала виникнення ураження шлунку з нерегулярним харчуванням – 46,0 % осіб, вживанням екстрактивних страв – 73,5 % осіб, із зловживанням смаженою та гострою їжею, кавою, алкоголем – 62,5 % осіб, із обтяженою спадковістю – 38,6 %, вживанням медикаментів (НПЗП) – 44,2 %.

Застосування опитувальників було встановлено, що значна частина хворих нехтувала сніданком – 73,1% осіб, обід із однієї страви був у 54,8% хворих, а основний прийом їжі припадав на вечірній час у 71,7% хворих. Неповноцінні за об'ємом та нутритивним забезпеченням сніданок та обід, часте вживання кави, чаю можуть сприяти подразненню СО шлунка хлористоводневою кислотою та пепсином і є чинниками ризику НАГ.

У динаміці лікування обстежено 65 хворих на НАГ, у тому числі із коморбідними АС. Ерадикаційна терапія Н.р. проводилась згідно з програмою першої (трикомпонентна) або другої лінії (вісмут-вмісна квадритерапія) упродовж 14 днів, далі 6 тижнів ІПП, у комплексі з препаратами заліза або кобаламіном упродовж 8 тижнів.

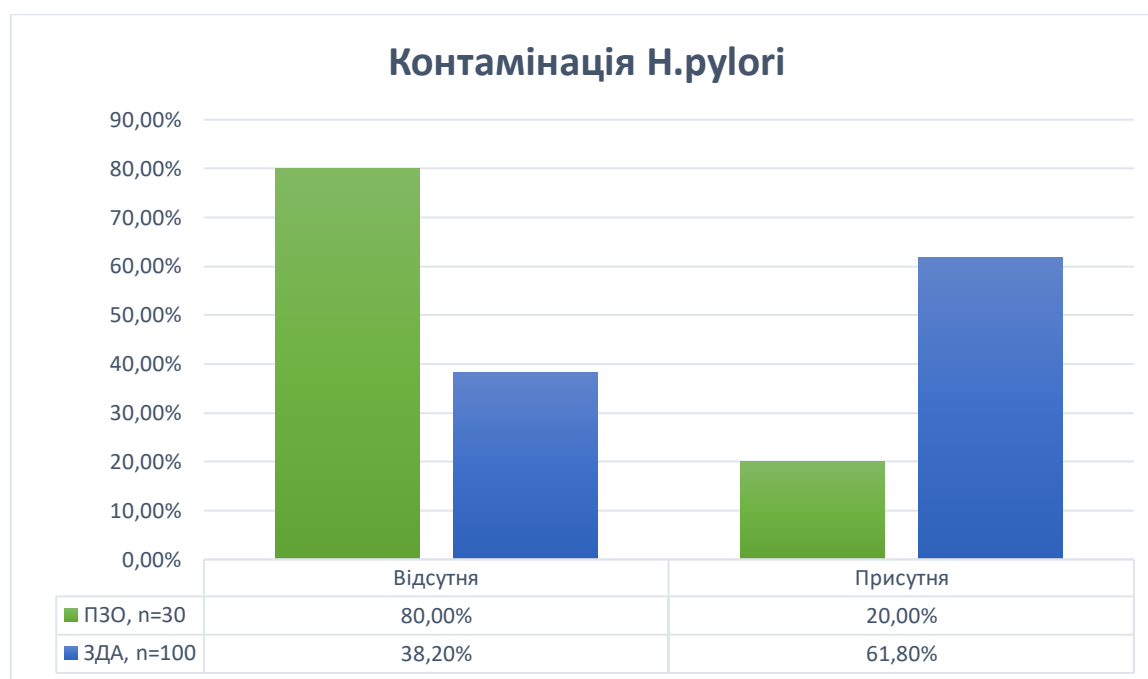
Проаналізовані архівні дані історій хвороб 123 пацієнтів із ЗДА, у яких досліджували частоту контамінації *H. pylori* (табл. 2.3), (рис. 2.2.).



Частота виявлення контамінації *H.pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	ПЗО, n=30	ЗДА, n=100
1.	Відсутня	24 (80,0 %)	47 (38,2 %)
2	Присутня	6 (20,0 %)	76 (61,8 %)

Детальну характеристику отриманих результатів наведено у розділі 3.



Кластерування обстежених хворих, які проходили стаціонарне лікування в гематологічному відділенні на групи залежно від показників тяжкості анемії та контамінації *H.pylori* наведено у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Частота виявлення *H.pylori* хворих на залізодефіцитну анемію залежно від віку та статі

Вік	Молодий вік (25-44)		Середній вік (44-60)		Похилий вік (60-75)		Старечий вік (75-90)		Довгожителі (>90)		Всього	
	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+
Лег.	15	8	8	4	7	5	0	-	0	-	30	17

Жін n= 61	ст.												
	Сер. ст.	11	6	9	5	4	3	3	2	0	-	27	16
	Важ. ст.	1	1	2	2	1	1	0	-	0	-	4	4
	Усього	27	15	19	11	12	9	3	2	0	0	61	37
Чоло віки n= 62	Лег. ст.	10	8	8	4	7	4	0	-	0	-	25	14
	Сер. ст.	14	8	9	4	4	3	3	2	0	-	30	19
	Важ. ст.	3	3	2	2	1	1	1	-	0	-	7	6
	Усього	27	19	19	10	12	8	4	2	0	-	62	39

Порівняльну характеристику груп спостереження наведено у розділі 3.

Проаналізовані архівні дані історій хвороб 100 пацієнтів із В12-дефіцитну анемією, які проходили стаціонарне обстеження та лікування, у яких визначали контамінацію *H.pylori* (табл. 2.5 ), (рис. 2.3).

Таблиця 2.5

Частота виявлення контамінації *H.pylori* у хворих на В12 – дефіцитну анемію та практично здорових осіб (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	ПЗО, n=30	В12-дефіц. n=100 анемія,
1.	Відсутня	24 (80,0 %)	15 (15,0 %)
2	Присутня	6 (20,0 %)	85 (85,0 %)



	Усього	17	16	18	17	14	11	7	5	56	49
Жін n=44	Легкий ст.	7	6	8	5	2	2	3	0	20	13
	Середн ій ст.	5	5	14	11	1	1	0	0	20	17
	Важки й ст.	1	1	3	3	0	0	0	0	4	4
	Усього	13	12	25	19	3	3	3	0	44	34

Детальну порівняльну характеристику груп спостереження та отриманих власних даних наведено у розділі 3.

## 2.2. Методи дослідження.

З відібраних медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих вилучено дані опитування, результати фізичного обстеження, загальноклінічні, біохімічні та інструментальні дослідження. Аналізувалися скарги, дані анамнезу, велике значення надавалося способу життя, характеру фізичної активності з урахуванням професії, занять спортом. Детально оцінювався нутритивний статус кожного пацієнта: харчові звички, характер і особливості харчування, переносимість тих чи інших продуктів харчування, коливання маси тіла та причини її збільшення/зниження, чи застосовувалися додатково продукти функціонального харчування, біологічно активні добавки тощо.

Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), вміст у крові глюкози, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (печінкові проби, протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність амілази крові, іонограма, вміст у крові сечовини, креатиніну, сечової кислоти, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Клінічний розгорнутий аналіз крові виконували на гемоаналізаторі із обчисленням наступних показників: середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC), гематокриту (HCT).

Вміст у крові гемоглобіну визначали гемоглобінціанідним методом. Вміст заліза в плазмі крові, феритину, трансферину досліджували ферозиним методом (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Також обчислювали відсоток насичення трансферину залізом (НТЗ) (2.1).

$$\text{НТЗ} = \text{вміст заліза у сироватці крові} / \text{вміст трансферину} \times 3,9 \quad (2.1).$$

Нормальні показники вмісту заліза в плазмі крові становили 9,5 – 29,9 мкмоль/л, насичення трансферину залізом – до 30%.

З інструментальних методів дослідження пацієнтам проводили флюорографію органів грудної клітки, ЕКГ, ультрасонографію (УСГ) органів черевної порожнини (печінки, селезінки, жовчного міхура, підшлункової залози), езофагогостродуоденофіброскопію (ЕГДФС) із наступним патогістологічним дослідженням слизової оболонки шлунку та ДПК.

Наявність контамінації НР встановлювали на основі результатів фекального-тесту на антиген Н.рулогі шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (США), позитивного уреазного-тесту з біоптатами слизової оболонки шлунка або ДПК, отриманими під час езофагогастродуоденофіброскопічного дослідження пацієнтів апаратом Olympus.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію

Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Порівнюючи групи за якісними ознаками користувались методом визначення ступеня відношення шансів (ВШ – OR, odds ratio) та відносного ризику (RR, relative risk) за довірчого інтервалу 95% (CI, confidence interval). Відношення шансів вважали достовірним при  $p < 0,05$ . Для його підрахунку користувались ліцензійною програмою Past3. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США), 99 Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

### **РОЗДІЛ 3**

#### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНЕМІЧНИХ СТАНІВ З КОНТАМІНАЦІЄЮ HELICOBACTER PYLORI, ВПЛИВ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЙ**

### **3.1 Асоціація контамінації *helicobacter pylori* та залізодефіцитної анемії у хворих на гастрит**

Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах і представлені в літературі, свідчать, що 75-100% випадків виникнення хронічних гастритів, а також 70-80% випадків виразкової хвороби шлунка, 90-100% виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ДПК), 30-90% невиразкової диспепсії зумовлені інфекцією *H. pylori* [1]. Водночас, все частіше ми отримуємо докази участі даної інфекції у розвитку у деяких інших позагастральних захворювань, зокрема, анемічних станів (АС).

Інфекція *Helicobacter pylori* (HP) дуже поширена серед усіх верств населення. Доведено, що HP викликає як захворювання шлунку, так і може мати позагастральні прояви. Є вірогідні дані про участь інфекції *H. pylori* у розвитку сидеропенічних станів та залізодефіцитної анемії (ЗДА), які уражають переважно дитячу популяцію. Це найпоширеніший нутритивний дефіцит у світі, який негативно впливає на стан здоров'я та впливає на загальний рівень смертності від ЗДА. Можливі кілька механізмів, що пояснюють патогенний зв'язок інфекції та зниження показників обміну заліза [2-3]. Доведена роль інфекції *H. pylori* у розвитку ЗДА у дітей, і це дає можливість цілеспрямованого проведення заходів щодо зниження поширення інфекції HP та зниження рівня дефіциту заліза у групах високого ризику. Перші відомості про можливу роль HP у виникненні ЗДА були опубліковані у 1993 р., коли C.Dufour та співавт. описали випадок зникнення симптомів рефрактерної ЗДА у семирічного хлопчика після успішного лікування HP-асоційованого хронічного гастриту [3]. Пізніше були опубліковані результати ряду проведених досліджень, присвячених вивченню ЗДА нез'ясованого генезу в осіб із гастритом типу В, із нормалізацією ферростатусу після вдалої ерадикації без додаткового назначення препаратів заліза [3].

Серед європейських країн рівень поширення інфекції *H. pylori* є нижчим у північних регіонах у порівнянні з південними та східними. У Нідерландах провели дослідження, у якому довільно вибрані зразки крові 1550 донорів (корінного населення, виключаючи іммігрантів з неєвропейських країн) із чотирьох регіонів тестували на наявність антитіл до антигена *H. pylori* та цитокін-асоційованого гена А (*CagA*). Дослідження показало поширеність інфекції *H. pylori* у 32% донорів, з них у 28% учасників із позитивним показником *H. pylori* виявлено *CagA*+ штам. Показник домінування *H. pylori* знизився з 48% (в осіб, що народилися у 1935-1946 рр.) до 16% (у тих, що народилися у 1977-1987 рр.), що є ймовірним наслідком ефекту когорти народження. У тій самій віковій когорті відсоток осіб із *CagA*+ також знизився з 38 до 14%. Згідно з цими даними, можна спрогнозувати подальше зниження поширення *H. pylori* в Нідерландах протягом наступних десятиліть [4-5]. Проведеними в Данії, США та Німеччині скринінг-дослідженнями було доведено, що рівень сироваткового заліза та феритину виявився більш нижчим у НР-інфікованих осіб, порівняно з неінфікованими особами [6-7]. Є повідомлення, що успішно проведена ерадикаційна терапія призводить до часткової, чи навіть повної ремісії ЗДА. Спираючись на велику кількість досліджень, які свідчать про роль НР у виникненні ЗДА, на останньому конгресі Маастрихт-VI (2021) ЗДА була включена до списку захворювань, виявлення яких у НР-позитивних осіб є абсолютним показом до проведення ерадикаційної терапії [5].

Зацікавленість дослідників щодо перебігу анемії у НР-інфікованих хворих різко зросла, але в результаті проведених у минулому досліджень причетність НР до виникнення анемії залишається остаточно нез'ясованою. На сьогодні проведено велику кількість досліджень, результати яких свідчать як на користь, так і проти даного припущення.



Аналіз результатів дослідження показав, що серед 302 осіб із хронічним неатрофічним гастритом контамінацію *H.pylori* було виявлено у 163 особи, що склало 53,9 % (1 група), водночас, у 139 осіб тест на *H.pylori* був негативним (46,1 %) (2 група).

Після розподілу досліджених осіб на дві групи нами проведена оцінка їх середніх показників червоної крові. Згідно з отриманими результатами, у 65 осіб 1 групи було встановлено анемічні стани, що склало 39,9% . Водночас, серед хворих 2 групи – анемію встановлено у 21 особи , що склало 15,1 % (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота та структура анемічного синдрому у хворих на хронічний гастрит залежно від його етіології, розмірів еритроцитів та колірного показника (n, %).

№ з/п	Анемічний синдром	Гастрит <i>H.p.</i> + , n=163	Гастрит <i>H.p.</i> - , n=139	OR, CI 95%
1.	Наявний АС	65 (39,9 %)	21 (15,1 %)	2,64* [1,54-4,53]
	Нормоцитарна, нормохромна	1 (1,5 %)	8 (38,1 %)	9,38* [1,16-75,94]
	Макроцитарна, гіперхромна	12 (18,5 %)	1 (4,8 %)	10,23* [1,31-79,69]
	Мікроцитарна, гіпохромна	52 (80,0 %)	12 (57,1 %)	3,69* [1,89-7,20]
2.	Відсутній АС	98 (60,1 %)	118 (53,9 %)	1,41 [0,99-2,01]

Ретельний статистичний аналіз з використанням відношення шансів вказує на достовірність різниці частоти виникнення анемічних станів у хворих 1 та 2 груп (OR=2,64 CI 1,54-4,53,  $p < 0,01$ ) з істотним переважанням частоти анемії в 1 групі.

Згідно з архівними даними медичних карт пролікованих хворих на гастрит, у пацієнтів усіх груп переважала мікроцитарна, гіпохромна анемія: у хворих на гастрит +Нр – у 52 (80,0%), хворих на гастрит –Нр – 12 (57,1 %) (OR=3,69 [CI 1,89-7,20] ( $p<0,05$ )). Решту анемічних станів представила нормоцитарна, нормохромна анемія – відповідно у 1,5% гастрит +Нр, у хворих на гастрит –Нр – 38,1 % ( $p<0,05$ ), яка реєструвалась достовірно частіше при гастриті –Нр (R=3,69 [CI 1,89-7,20] ( $p<0,05$ )). Як свідчать дані, наведені в таблиці, ознаки макроцитарної, гіперхромної анемії були зареєстровані у 12 хворих на гастрит +Нр (18,5 %), що значно перевищувало частоту цього виду анемії в групі хворих на гастрит –Нр – 4,8 % (OR=10,23 [CI 1,31-79,69] ( $p<0,05$ )) (див. табл. 3.1).

Наступним кроком дослідження була оцінка середніх показників вмісту заліза сироватки крові у відібраних осіб. Виявлено статистично достовірну різницю за середніми показниками вмісту заліза у сироватці крові між 1 та 2 групами у порівнянні з показником у здорових осіб, а також між собою ( $p<0,05$ ) (табл. 3.2). Аналізуючи показники ферокінетики нами встановлено, що у хворих на гастрит +Нр без АС – вміст заліза у сироватці крові був вірогідно нижчим від показника у ПЗО у 1,5 рази ( $p<0,05$ ). Водночас, у хворих на гастрит +Нр із АС вміст заліза також був нижчим від показника у ПЗО, але у 3,3 рази і, водночас, був у 2,3 рази нижчим від показника вмісту заліза в крові при гастриті -Нр ( $p<0,05$ ). Зазначена ситуація супроводжувалася також зниженням вмісту в крові транспортних форм заліза: вміст феритину був нижчим від показника у ПЗО при гастриті+Нр без АС та із АС відповідно у 1,6 та 1,9 рази ( $p<0,05$ ) (див. табл. 3.2).

Уміст трансферину в крові був нижчим за показник у ПЗО при гастриті+Нр без АС на 8,3 % ( $p<0,05$ ), при гастриті +Нр із АС на 45,8 % ( $p<0,05$ ), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p<0,05$ ) (див. табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Біохімічні показники гомеостазу заліза у хворих на хронічний гастрит залежно від наявності контамінації Н.рулогі та наявності анемічного синдрому (M ± m)

Показник, од. вимірювання	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих			
		Гастрит Н.р.+ з А, n=65	Гастрит Н.р.+, n=98	Гастрит Н.р.- з А, n=21	Гастрит Н.р.-, n=118
Залізо сиров. крові, мкмоль/л	17,6 ± 1,2	5,3± 0,5*	12,1± 0,6**/**	8,7± 0,4 */#	15,8±0,5 **/#
Феритин, мкг/л	80,3 ± 4,5	42,5 ± 2,1 *	68,9± 3,2 **	63,4±2,3 */#	81,5±2,4 **/ #
Трансферин, г/л	2,4± 0,01	1,3± 0,01 *	2,2± 0,01 **/**	1,8± 0,01 */#	2,4± 0,01 **/#
Насичення трансферину залізом, %	29,2 ± 1,4	15,9± 0,6*	21,5± 0,8 **/**	18,8±0,5 */#	25,7±1,2 **/#
Примітка: *- зміни вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показником у ПЗО. **- зміни вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показником у хворих на гастрит із АС; # - зміни вірогідні (p<0,05) у порівнянні з показником у хворих на гастрит з контамінацією Н.р.					

Характерною ознакою змін гомеостазу заліза при гастриті +Нр є зниження показника насичення трансферину залізом (НТЗ), яке за відсутності АС було нижчим за показник у ПЗО у 1,4 рази (p<0,05), за наявності АС – нижчим у 1,8 рази (p<0,05).

У хворих на гастрит –Нр із АС вміст заліза був істотно нижчим від показника у ПЗО у 2,0 рази (p<0,05), при цьому показний сиваткового заліза в групі хворих на гастрит –Нр без АС не відрізнялися від показника у ПЗО (p>0,05). Зазначена ситуація супроводжувалася значним зниженням вмісту в крові транспортних форм заліза: вміст феритину відповідно у 1,3 та 1,2 рази (p<0,05). Уміст трансферину в крові відповідав значенню показника у ПЗО при гастриті –Нр без АС (p>0,05), при гастриті –Нр із АС був нижчим від показника у ПЗО у 1,3 рази (p<0,05). Характерною ознакою змін ферокінетики при

гастриті –Hr є зниження показника НТЗ, яке за відсутності АС було нижчим за показник у ПЗО у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), за наявності АС – у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та істотно відрізнялося від показника у відповідній групі хворих на гастрит +Hr (вище у 1,2 рази  $p < 0,05$ ), що підтверджує роль Hr в механізмах розладів гомеостазу заліза.

Кластерування хворих за показником вмісту заліза в сироватці крові, трансферину та феритину встановило, що у 52 хворих на анемічні стани (80,0 % від кількості хворих на анемію) 1 групи встановлено залізодефіцитну анемію, що складає 31,9 % всіх хворих на гастрити із контамінацією *H.pylori*. Даний показник істотно перевищує частку хворих з ЗДА у хворих 2 групи – відповідно 12 (57,1 % від кількості хворих на анемію), що становить 8,6% всіх хворих на гастрити без *H.pylori* (OR=3,69 CI 1,89-7,20,  $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих параметрів клінічного аналізу крові у хворих на гастрит із контамінацією *H.pylori* залежно від наявності АС, вказав на наступну закономірність (табл. 3.2). Кількість еритроцитів у одиниці об'єму крові вказує на їх істотне зниження у хворих на гастрит із А та Hr+ – у 1,6 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), у хворих на гастрит із А та Hr- – зниження у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) із істотною статистично значущою різницею між групами ( $p < 0,05$ ). Показники кількості еритроцитів у групах без А були в межах референтних значень ( $p > 0,05$ ), однак, у хворих на гастрит Hr+ показник кількості еритроцитів у крові був нижчим від показника у групі хворих на гастрит Hr- у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчить про негативний вплив Hr+ на процеси кровотворення.

Вміст у крові гемоглобіну у хворих на гастрит із А та Hr+ був нижчим від показника у ПЗО у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів з гастритом із А та Hr- – був знижений у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з ПЗО. У групах хворих на гастрит Hr+ та гастрит Hr- – показники вмісту в крові гемоглобіну не відрізнялися від показників у групі контролю (ПЗО), але між собою відрізнялися, тобто при

гастриті Нр<sup>+</sup> були нижчі на 14,2 % (p<0,05), що також свідчить про участь Нр у процесах синтезу гемоглобіну.

Таблиця 3.3

Показники клінічного аналізу крові у хворих на гастрит та ПЗО залежно від наявності анемії (А) та контамінації *H.pylori* (M ± m)

Показники /од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		Гастрит Н.р.+ з А, n=65	Гастрит Н.р., n=98	Гастрит Н.р.- з А, n=21	Гастрит Н.р.-, n=118
Еритроцити (RBC), Т/л	4,23± 0,31	2,57±0,15	3,78±0,18 **	3,32±0,22 */**/**	4,37±0,11 **/**/#
Гемоглобін (HGB), г/л	132,82 ± 3,25	71,32± 2,31 *	127,63± 3,34 **	93,71± 2,16 */**/**	145,74± 3,63 **/**/#
КП (СІВ)	0,95± 0,01	0,83± 0,01*	1,01± 0,02 **	0,84±0,01 */**	1,00±0,02 **/#
Гематокрит (HCT), %	41,62± 1,47	30,51± 1,03 *	35,27± 1,21*/**	32,57±1,12* */**	37,33±1,15 **/#
Середній об'єм еритроцита (MCV), фл	91,30 ± 2,54	65,43± 2,25*	83,71 ± 2,38 **	76,27± 2,13 */**	85,42±2,17 **/#
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), пг	31,39 ±1,15	27,75 ± 1,01*	33,76 ± 1,20 **	28,23 ± 1,11*/**	33,35± 1,18 **/#
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCHC), г/дл	34,39 ± 1,28	23,38± 1,31 *	36,18± 1,12 **	28,77± 1,25*/**/**	39,04±1,24 **/#

Ретикулоц, %	2,03 ± 0,15	5,31 ± 0,12 *	3,81 ± 0,11 **	5,25 ± 0,16 ***	1,96 ± 0,17 **/**/#
Лейкоцити (WBC), Г/л	6,75 ± 0,31	9,51 ± 0,32*	9,29 ± 0,33 *	7,64 ±0,45**	6,87 ± 0,32 **/**/#
Тромбоц. (PLT), Г/л	259,54 ± 12,27	188,22± 10,87*	195,75± 11,48 *	238,92± 13,56 **	253,93± 13,45 **/**
ШОЕ (ESR), мм/год	6,37± 0,24	23,79± 1,56 *	17,34±1,72 **	19,53± 1,25 *	13,79± 1,14 **/**/#
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на Нр+гастрит із ЗДА (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на Нр+гастрит (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на Нр-гастрит із ЗДА (p<0,05).					

КП у групах порівняння вказує на його зниження у хворих на гастрит із А та Нр+ на 12,6 % у порівнянні з ПЗО (p<0,05), у хворих на гастрит із А та Нр- – зниження на 11,6 % (p<0,05) із відсутньою статистично значущою різницею між цими групами (p>0,05). Водночас, у групах хворих на гастрит без А із Нр+ та Нр- КП залишався в межах референтних значень і істотно відрізнявся від КП в групах із анемічними станами (табл. 3.3) (p<0,05).

Унаслідок зазначених розладів відбулися зміни гематокриту: у хворих на гастрит із А та Нр+ показник був знижений у 1,4 рази у порівнянні з ПЗО (p<0,05), у хворих на гастрит із А та Нр- – зниження склало 1,3 рази (p<0,05) із відсутньою статистично значущою різницею між цими групами (p>0,05). Однак, у хворих на гастрит без А та Нр+ було встановлено також вірогідне зниження

показника гематокриту у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю статистично значущої різниці із групою хворих на гастрит із А ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників середнього об'єму еритроцитів (MCV) вказує на їх зниження у хворих на гастрит із А та Нр+ у 1,4 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), у хворих на гастрит із А та Нр- – зниження у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю статистично значущої різниці між цими групами ( $p < 0,05$ ). Показники MCV у групах без А були в межах референтних значень ( $p > 0,05$ ).

Зміни середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH) у хворих на гастрит із А та Нр+ був нижчий за показник у ПЗО на 11,6% у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), у хворих на гастрит із А та Нр- – на 10,1% ( $p < 0,05$ ) із відсутністю статистично значущої різниці між цими групами ( $p < 0,05$ ). Показники MCH у групах без А були в межах референтних значень ( $p > 0,05$ ).

Показники середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) були вірогідно знижені у хворих на гастрит із А та Нр+ у 1,5 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), у хворих на гастрит із А та Нр- – у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю статистично значущої різниці між цими групами ( $p < 0,05$ ). Показники MCHC у групах без А не відрізнялися від показника у ПЗО ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 3.3).

Водночас, звертають на себе увагу вірогідні зміни кількості ретикулоцитів у обстежених хворих. Зокрема, у хворих на гастрит із А та Нр+ встановлено зростання кількості ретикулоцитів у 2,6 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), хворих на гастрит із Нр+ без А – у 1,9 рази, а у хворих на гастрит із А та Нр- – у 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю статистично значущої різниці між цими групами ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на гіперрегенераторний тип кровотворення. Це може вказувати на постгеморагічну залізодефіцитну анемію у хворих на ерозивний неатрофічний гастрит.

Аналізуючи інші показники гемограми, встановлено незначне вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові хворих на Нр- асоційовані гастрити, причому за наявності А станів – показник перевищував

референтні значення у 1,4 рази, за відсутності А – у 1,3 рази (див. табл. 3.3) ( $p < 0,05$ ), що вказує на Нр-асоційовану системну запальну реакцію незначної активності, яка також може негативно впливати на процеси кровотворення.

Встановлено також зниження загальної кількості тромбоцитів у периферичній крові у хворих на гастрит із А та Нр+ у 1,4 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), у хворих на гастрит із А та Нр- – зниження у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) із відсутністю статистично значущої різниці між цими групами ( $p < 0,05$ ). Показники кількості тромбоцитів в інших групах були в межах референтних значень ( $p > 0,05$ ).

Зареєстрована ситуація супроводжувалась вірогідним підвищенням ШОЕ – у хворих на гастрит із А та Нр+ у 3,8 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ), у хворих на гастрит із А та Нр- – у 3,1 рази ( $p < 0,05$ ) із відсутністю статистично значущої різниці між цими групами ( $p < 0,05$ ), але із наявністю вірогідної різниці із показниками в групах без А ( $p < 0,05$ ), у яких теж спостерігалось підвищення ШОЕ відповідно у 2,7 при Нр+ та у 2,2 рази при Нр- гастритах.

В обох групах хворих на гастрит із АС було встановлено ЗДА легкого та середнього ступеня тяжкості, однак співвідношення частки цих показників відрізнялося. Так, у хворих на гастрит+Нр 11 пацієнтів мали ЗДА легкого ступеня (21,2 %), а 41 пацієнт мали ЗДА середньої важкості (78,8 %). Тоді, як у хворих на гастрит – Нр зареєстровано ЗДА у 10 пацієнтів із анемією легкого ступеня (83,3%) та 2 пацієнти із ЗДА середньої тяжкості (16,7%). Встановлена статистична вірогідність ВШ розвитку ЗДА середнього ступеня тяжкості у групах хворих на гастрит із +Нр та –Нр ( $OR=4,73$   $CI$  [1,02-22,33],  $p < 0,05$ ).

Отримані показники вказують на істотну роль Нр у розладах гомеостазу заліза та розвитку ЗДА.

На основі проведеного ретроспективного аналізу медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, які лікувалися з приводу Н.pylogi-асоційованих та не асоційованих захворювань шлунку та ДПК, можна



стверджувати, що частота випадків анемічних станів за наявності контамінації *H.pylori* є істотно вищою у порівнянні з показником частоти анемічних станів при гастритах за відсутності контамінації *H.pylori* (39,9 % проти 15,1 %,  $p < 0,05$ ) та у популяції. Серед хворих на *H.pylori*-асоційовані захворювання шлунку та ДПК залізодефіцитна анемія зареєстрована у 31,9 % проти 8,6 % на тлі не асоційованих з контамінацією *H.pylori*. Встановлено вірогідно вищу частоту ЗДА середнього ступеня тяжкості у групах хворих на гастрит із +*Hp* проти –*Hp* (OR=4,73 CI [1,02-22,33],  $p < 0,05$ ). Отримані показники вказують на істотну роль *Hp* у розвитку розладів гомеостазу заліза та розвитку ЗДА.

### 3.2 Епідеміологія інфікованості *helicobacter pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію

Метою даного фрагмента дослідження було встановити частоту контамінації *H.pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію, з'ясувати та пояснити імовірний зв'язок між контамінацією *H. pylori* та виникненням ЗДА.

Аналіз результатів дослідження показав, що серед 123 пацієнтів із ЗДА, контамінацію *H.pylori* було виявлено у 76 осіб, що склало 61,8 %, водночас, у 47 осіб тест на *H.pylori* був негативним (38,2 %). При порівнянні даних частоти контамінації *H.pylori* у ПЗО – негативний тест був у 24 осіб (80,0 %) (OR = 2,05 [CI 95% 1,07-3,94]), а позитивний тест на *H.pylori* був у 6 осіб (20,0 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота виявлення контамінації *H.pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	ПЗО, n=30	ЗДА, n=100	OR, CI 95%
1.	Відсутня	24 (80,0 %)	47 (38,2 %)	2,05* [1,07-3,94]

2	Присутня	6 (20,0 %)	76 (61,8 %)	3,05* [1,20-7,75]
---	----------	------------	-------------	-------------------

Ретельний статистичний аналіз з використанням відношення шансів вказує на достовірність різниці частоти контамінації *H.pylori* у хворих на ЗДА у порівнянні з показником у ПЗО (OR = 3,05 [CI 95% 1,20-7,75]) з істотним переважанням частоти у групі хворих на ЗДА ( $p < 0,05$ ).

Кластерування обстежених хворих, які проходили стаціонарне лікування в гематологічному відділенні на групи залежно від показників тяжкості анемії та контамінації *H.pylori* показало наступну закономірність залежно від статі та віку пацієнтів, наведену у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Частота виявлення *H.pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від віку та статі

Вік		Молодий вік (25-44)		Середній вік (44-60)		Похилий вік (60-75)		Старечий вік (75-90)		Довгожителі (>90)		Всього	
		n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+
Жін n= 61	Лег. ст.	15	8	8	4	7	5	0	-	0	-	30	17
	Сер. ст.	11	6	9	5	4	3	3	2	0	-	27	16
	Важ. ст.	1	1	2	2	1	1	0	-	0	-	4	4
	Усього	27	15	19	11	12	9	3	2	0	0	61	37
Чоловіки n= 62	Лег. ст.	10	8	8	4	7	4	0	-	0	-	25	14
	Сер. ст.	14	8	9	4	4	3	3	2	0	-	30	19
	Важ. ст.	3	3	2	2	1	1	1	-	0	-	7	6
	Усього	27	19	19	10	12	8	4	2	0	-	62	39

o													
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Згідно з отриманими даними, у чоловіків контамінація *H.pylori* у хворих на ЗДА склала 62,9 %, у жінок, хворих на ЗДА, частота контамінації *H.pylori* становить 60,7 % (табл. 3.5). Розподіл за ступенем тяжкості ЗДА показав, що у жінок переважав легкий ступінь ЗДА, водночас, максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на ЗДА середнього (59,3 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі максимальною була частота середнього ступеня важкості ЗДА, а частота контамінації *H.pylori* відповідно при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА склала 56,0 %, 63,3 % та 85,7 % ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів патогістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з наявністю контамінації *H.pylori*, встановив наступну частоту виявлення хронічного неатрофічного (ХНАГ) та атрофічного гастриту (ХАГ): 42 (68,9%) та 13 (21,3 %). При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 6 (9,8 %) осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частота виявлення патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від контамінації *H.pylori* (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	Хронічний неатрофічний гастрит (n, %)	Хронічний атрофічний гастрит (n, %)	Нормальна СО (n, %).
1.	Відсутня	9 (23,1 %)	5 (12,8 %)	25 (64,1 %)
2	Присутня	42 (68,9 %)	13 (21,3 %)	6 (9,8 %)
OR		2,98* [CI 95% 1,31-6,81]	1,66 [CI 95% 0,55-5,03]	6,52* [CI 95% 2,45-17,32]

Структура патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori*, відрізнялася із виявленням ХНАГ та ХАГ відповідно з частотою: 23,1 % та 12,8 %, що було істотно нижчим від показників у попередньої групи ( $p < 0,05$ ). При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 64,1 % осіб ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.6).

Аналіз частоти ХНАГ істотно відрізняються у хворих на ЗДА із та без контамінації *H.pylori* (OR=2,98 [CI 95% 1,31-6,81]) ( $p < 0,05$ ), які свідчать про вплив *H.pylori* через формування ХНАГ на патогенез ЗДА. Водночас, частота ХАГ при ЗДА із контамінацією *H.pylori* у 1,7 рази перевищує частоту ХАГ у хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori* [OR=1,66 CI 95% 0,55-5,03]. Також встановлено істотно вищу частоту нормальної патогістологічної структури СО шлунку у хворих на ЗДА без контамінації *H.pylori* 6,52 [CI 95% 2,45-17,32] ( $p < 0,05$ ).

**Резюме.** 1. У хворих на ЗДА середнього та тяжкого ступеня тяжкості, які проходили стаціонарне обстеження та лікування, контамінацію *H.pylori* було виявлено у 61,8 %, випадках, а в 38,2 % тест на *H.pylori* був негативним, що істотно перевищує частоту контамінації *H.pylori* у ПЗО (OR=3,05 [1,20-7,75] ( $p < 0,05$ )).

2. У чоловіків, хворих на ЗДА, контамінація *H.pylori* склала 62,9 %, у жінок, хворих на ЗДА, частота контамінації *H.pylori* становить 60,7 %. Розподіл за ступенем тяжкості ЗДА показав, що у жінок переважав легкий ступінь ЗДА, водночас, максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на ЗДА середнього (59,3 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі максимальною була частота середнього ступеня важкості ЗДА, а частота контамінації *H.pylori* відповідно при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА склала 56,0 %, 63,3 % та 85,7 % ( $p < 0,05$ ).

3. У хворих на ЗДА з наявністю контамінації *H.pylori*, встановлено наступну частоту хронічного неатрофічного (ХНАГ) та атрофічного гастриту

(ХАГ): відповідно 42 (68,9%) та 13 (21,3 %). При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 6 (9,8 %) осіб ( $p < 0,05$ ). Структура патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori*, відрізнялася із виявленням ХНАГ та ХАГ відповідно з частотою: 23,1 % та 12,8 %, що було істотно нижчим від показників у попередньої групи ( $p < 0,05$ ), при цьому відсутність патологічних змін у СО шлунку було зареєстровано у 64,1 % осіб ( $p < 0,05$ ). Частота ХНАГ істотно відрізнялася у хворих на ЗДА із та без контамінації *H.pylori* (OR=2,98 [CI 95% 1,31-6,81]) ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вплив *H.pylori* через формування ХНАГ на патогенез ЗДА. Частота ХАГ при ЗДА із контамінацією *H.pylori* у 1,7 рази перевищувала частоту ХАГ у хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori* [OR=1,66 CI 95% 0,55-5,03], а частота нормальної патогістологічної структури СО шлунку у хворих на ЗДА без контамінації *H.pylori* була істотно вищою від показника у хворих на ЗДА із контамінацією *H.pylori* (OR=6,52 [CI 95% 2,45-17,32] ( $p < 0,05$ )).

### **3.3. Частота контамінації *Helicobacter pylori* у хворих на В12-дефіцитну анемію**

Метою даного фрагмента дослідження було встановити частоту контамінації *H.pylori* (Hр) у хворих на вітамін В12-дефіцитну анемію, з'ясувати та пояснити імовірний зв'язок між хелікобактеріозом та виникненням В12-дефіцитної анемії.

Аналіз результатів дослідження показав, що серед 100 пацієнтів із В12-дефіцитну анемію, які проходили стаціонарне дообстеження та лікування, контамінацію *H.pylori* було виявлено у 85 осіб, що склало 85,5 %, водночас, у 15 осіб тест на *H.pylori* був негативним (15,0 %). При порівнянні даних частоти контамінації *H.pylori* у ПЗО – негативний тест був у 24 осіб (80,0 %) (OR = 5,33 [CI 95% 2,49-11,44]), а позитивний тест на *H.pylori* був у 6 осіб (20,0 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Частота виявлення контамінації *H.pylori* у хворих на В12 – дефіцитну анемію та практично здорових осіб (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	ПЗО, n=30	В12-дефіц. анемія, n=100	OR, CI 95%
1.	Відсутня	24 (80,0 %)	15 (15,0 %)	5,33* [2,49-11,44]
2	Присутня	6 (20,0 %)	85 (85,0 %)	4,25* [1,69-10,70]

Ретельний статистичний аналіз з використанням відношення шансів вказує на достовірність різниці частоти контамінації *H.pylori* у хворих на В12-дефіцитну анемію у порівнянні з показником у ПЗО (OR = 4,25 [CI 95% 1,69-10,70]) з істотним переважанням частоти у групі хворих на В12-дефіцитну анемію ( $p < 0,05$ ).

Кластерування обстежених хворих на групи залежно від показників тяжкості анемії та контамінації *H.pylori* показало наступну закономірність залежно від статі та віку пацієнтів, наведену у табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Частота виявлення *H.pylori* у хворих на вітамін В12-дефіцитну анемію залежно від ступеня тяжкості анемії та віку хворих

Вік	Молодий вік (25-44)		Середній вік (44-60)		Похилий вік (60-75)		Старечий вік (75-90)		Усього		
	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	n	Нр+	
<b>Чол</b>	Легкий ст.	7	6	9	8	7	6	2	0	25	20
	Середн	7	7	7	7	4	3	3	3	21	20

<b>n=56</b>	ій ст.										
	Важки й ст.	3	3	2	2	2	2	2	2	9	9
	<b>Усього</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>56</b>	<b>49</b>
<b>Жін n=44</b>	Легкий ст.	7	6	8	5	2	2	3	0	20	13
	Середн ій ст.	5	5	14	11	1	1	0	0	20	17
	Важки й ст.	1	1	3	3	0	0	0	0	4	4
	<b>Усього</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>44</b>	<b>34</b>

Згідно з отриманими даними, у чоловіків контамінація *H.pylori* у хворих на В12-ДА склала 87,5 %, у жінок, хворих на В12-ДА, частота контамінації *H.pylori* становить 77,3 % (табл. 3.7). Розподіл за ступенем тяжкості В12-ДА показав, що у жінок переважав легкий та середній ступінь тяжкості В12-ДА, водночас, максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на анемію середнього (85,0 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі максимальною була частота легкого ступеня важкості В12-ДА, а частота контамінації *H.pylori* відповідно при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА склала 80,0 %, 95,2 % та 100,0 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.8).

Статистична обробка отриманих даних вказує на те, що за умов важкого перебігу В12-ДА частота контамінації *H.pylori* у 1,2 рази вища, ніж за легкого ступеня тяжкості В12-ДА (OR = 1,15 [CI 95% 0,63-2,09]) ( $p > 0,05$ ).

Аналіз результатів патогістологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка у осіб, хворих на В12-ДА з позитивним тестом на *H.pylori*, встановив наступну частоту виявлення хронічного неатрофічного (ХНАГ) та

атрофічного гастриту (ХАГ): 32,9 % та 62,4 %. При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 4,7 % осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота виявлення патогістологічних змін слизової оболонки шлунка у хворих на В12-дефіцитну анемію залежно від контамінації *H. pylori* (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H. pylori</i>	Хронічний неатрофічний гастрит (n, %)	Хронічний атрофічний гастрит (n, %)	Нормальна СО (n, %).
1.	Відсутня	2 (13,3 %)	4 (26,7 %)	9 (60,0 %)
2	Присутня	28 (32,9 %)	53 (62,4 %)	4 (4,7 %)
OR		2,47 [CI 95% 0,53-11,48]	2,33 [CI 95% 0,74-7,42]	12,75* [CI 95% 3,48-46,76]

Водночас, структура патогістологічних змін слизової оболонки шлунка у осіб, хворих на В12-ДА з негативним тестом на *H. pylori*, відрізнялася із виявленням ХНАГ та ХАГ відповідно з частотою: 13,93 % та 26,7 %, що було істотно нижчим від показників у попередньої групи ( $p < 0,05$ ). При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 60,0 % осіб ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.9). Звертають на себе увагу показники OR при порівнянні між групами хворих на В12-ДА із та без контамінації *H. pylori* (OR=12,75 [CI 95% 3,48-46,76]), які свідчать про істотно нижчу частоту нормальної патогістологічної структури СО шлунка у хворих на В12-ДА із контамінацією *H. pylori* ( $p < 0,05$ ).

**Резюме.** 1. У хворих на В12-дефіцитну анемію середнього та тяжкого ступеня важкості контамінацію *H. pylori* було виявлено у 85,5 %, випадках, а в 15,0 % тест на *H. pylori* був негативним, що істотно перевищує частоту контамінації *H. pylori* у ПЗО (OR = 5,33 [CI 95% 2,49-11,44]) ( $p < 0,05$ ).

2. У хворих на В12-ДА чоловіків контамінація *H. pylori* склала 87,5 %, у жінок, хворих на В12-ДА, частота контамінації *H. pylori* становить 77,3 %. У



жінок переважав легкий та середній ступінь тяжкості В12-ДА, водночас, максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на анемію середнього (85,0 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі максимальною була частота легкого ступеня важкості В12-ДА, а частота контамінації *H.pylori* відповідно при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА складала 80,0 %, 95,2 % та 100,0 % ( $p < 0,05$ )

3. У хворих на В12-ДА з позитивним тестом на *H.pylori*, хронічний неатрофічний гастрит встановлено у 32,9 % випадків, атрофічний гастрит у 62,4 %, нормальна СО в шлунку – у 4,7 % осіб ( $p < 0,05$ ), що істотно відрізнялося від структури патогістологічних змін СО шлунка у осіб, хворих на В12-ДА з негативним тестом на *H.pylori*: відповідно 13,93 %, 26,7 % та 60,0 % ( $p < 0,05$ ). Показники OR при порівнянні між групами хворих на В12-ДА із та без контамінації *H.pylori* ( $OR = 12,75$  [CI 95% 3,48-46,76]) свідчать про істотно нижчу частоту нормальної патогістологічної структури СО шлунка у хворих на В12-ДА із контамінацією *H.pylori* ( $p < 0,05$ ).

#### **3.4. Ефективність ерадикаційної терапії *H.pylori* у хворих на *H.pylori*-асоційований гастрит із супутніми анемічними станами**

Метою наступного етапу дослідження було встановити частоту ерадикації *H.pylori* у хворих на *H.pylori*-асоційовані гастрити із супутніми анемічними станами, а також динаміку анемічних станів внаслідок застосування комплексної терапії.

Згідно з отриманими даними (табл. 3.10), після проведеної комплексної ерадикаційної терапії *H.pylori*-асоційованого гастриту із супутніми АС ефективність ерадикації *H.pylori* через 2 місяці після проведеної терапії (14 днів ерадикаційна терапія, 6 тижнів ІПП, препарати заліза або кобаламін 8 тижнів) складала 81,5 % ( $OR = 4,42^*$  [CI 95% 2,16-9,03] ( $p < 0,05$ )).

Таблиця 3.10

Частота виявлення контамінації *H.pylori* після курсу ерадикації *H.pylori* у хворих на *H.pylori* –асоційований гастрит (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	Хронічний гастрит з АС до лікування (n, %)	Хронічний гастрит з АС після лік (n, %)	OR, CI 95%
1.	Присутня	65 (100 %)	12 (18,5 %)	4,42* [CI 95% 2,16-9,03]
2	Відсутня	0	53 (81,5 %)	

Водночас, комплексна ерадикаційна терапія із патогенетичною терапією анемічних станів у хворих на гастрит із АС також по різному вплинула на корекцію АС (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Частота виявлення анемічних станів після курсу ерадикації *H.pylori* у хворих на *H.pylori* –асоційований гастрит (n, %).

№ з/п	Контамінація <i>H.pylori</i>	Хронічний гастрит з АС до лікування (n, %)	Хронічний гастрит з АС після лік (n, %)	АС+ після лік (n, %)	АС- після лік (n, %)
1.	Присутня	65 (100 %)	12 (18,5 %)	10 (83,3 %)	2 (16,7 %)
2	Відсутня	0	53 (81,5 %)	6 (11,3 %)	47 (88,7 %)
OR				7,36* [CI 95% 2,24-24,21]	5,32* [CI 95% 1,13-25,01]

Примітка. \* - відмінності вірогідні між групами щодо корекції анемічного синдрому між групами хворих на гастрит із *H.pylori* + та *H.pylori* - ( $p < 0,05$ )

Згідно з отриманими даними, у 12 хворих на гастрит (18,5 %), обстежених через 2 місяці комплексного лікування, не відбулася ерадикація *H.pylori*,

водночас, усунення АС зареєстровано лише у 2 осіб (16,7 %) не зважаючи на комплексну терапію препаратами заліза та кобаламіну, а в 10 осіб (83,3 %) все ще реєструвалася анемія різного ступеня важкості ( $p < 0,05$ ).

Серед 53 осіб, хворих на гастрит, у яких після проведеної терапії відбулася ерадикація *H. pylori*, через 2 місяці комплексного лікування, усунення АС зареєстровано у 47 осіб (88,7 %), а в 6 осіб (11,3 %) все ще реєструвалася анемія легкого ступеня важкості. Статистичний аналіз показав вірогідну різницю між ефективністю корекції анемічного синдрому у хворих, що відповіли на ерадикаційну терапію *H. pylori* та хворих із присутньою контамінацією *H. pylori* після лікування (OR= 5,32 [CI 95% 1,13-25,01] ( $p < 0,05$ )).

**Резюме.** Таким чином, після проведеної комплексної ерадикаційної терапії *H. pylori*-асоційованого гастриту із супутніми АС ефективність ерадикації *H. pylori* склала 81,5 % (OR=4,42\* [CI 95% 2,16-9,03] ( $p < 0,05$ )). У 18,5 хворих на гастрит не відбулася ерадикація *H. pylori*, водночас, усунення АС зареєстровано лише у 16,7 % не зважаючи на комплексну терапію препаратами заліза та кобаламіну, а у 83,3 % все ще реєструвалася анемія різного ступеня важкості ( $p < 0,05$ ). У хворих на гастрит, у яких після проведеної терапії відбулася ерадикація *H. pylori*, через 2 місяці комплексного лікування, усунення АС зареєстровано у 88,7 %, а в 11,3 % реєструвалася анемія легкого ступеня важкості. Встановлено вірогідну різницю між ефективністю корекції анемічного синдрому у хворих, що відповіли на ерадикаційну терапію *H. pylori* та хворих із присутньою контамінацією *H. pylori* після лікування (OR= 5,32 [CI 95% 1,13-25,01] ( $p < 0,05$ )).

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах і представлені в літературі, свідчать, що 75-100% випадків виникнення хронічних гастритів, а також 70-80% випадків виразкової хвороби шлунка, 90-100% виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ДПК), 30-90% невиразкової диспепсії зумовлені інфекцією *H. pylori* [1]. Водночас, все частіше ми отримуємо докази участі даної інфекції у розвитку у деяких інших позагастральних захворювань, зокрема, анемічних станів (АС).

Інфекція *Helicobacter pylori* (HP) дуже поширена серед усіх верств населення. Доведено, що HP викликає як захворювання шлунку, так і може мати позагастральні прояви. Є вірогідні дані про участь інфекції *H. pylori* у розвитку сидеропенічних станів та залізодефіцитної анемії (ЗДА), які уражають переважно дитячу популяцію. Це найпоширеніший нутритивний дефіцит у світі, який негативно впливає на стан здоров'я та впливає на загальний рівень смертності від ЗДА. Можливі кілька механізмів, що пояснюють патогенний зв'язок інфекції та зниження показників обміну заліза [2-3]. Доведена роль інфекції *H. pylori* у розвитку ЗДА у дітей, і це дає можливість цілеспрямованого проведення заходів щодо зниження поширення інфекції HP та зниження рівня дефіциту заліза у групах високого ризику. Перші відомості про можливу роль HP у виникненні ЗДА були опубліковані у 1993 р., коли C.Dufour та співавт. описали випадок зникнення симптомів рефрактерної ЗДА у семирічного хлопчика після успішного лікування HP-асоційованого хронічного гастриту [3]. Пізніше були опубліковані результати ряду проведених досліджень,

присвячених вивченню ЗДА нез'ясованого генезу в осіб із гастритом типу В, із нормалізацією ферростатусу після вдалої ерадикації без додаткового назначення препаратів заліза [3].

Серед європейських країн рівень поширення інфекції *H. pylori* є нижчим у північних регіонах у порівнянні з південними та східними. У Нідерландах провели дослідження, у якому довільно вибрані зразки крові 1550 донорів (корінного населення, виключаючи іммігрантів з неєвропейських країн) із чотирьох регіонів тестували на наявність антитіл до антигена *H. pylori* та цитокін-асоційованого гена А (*CagA*). Дослідження показало поширеність інфекції *H. pylori* у 32% донорів, з них у 28% учасників із позитивним показником *H. pylori* виявлено *CagA*<sup>+</sup> штам. Показник домінування *H. pylori* знизився з 48% (в осіб, що народилися у 1935-1946 рр.) до 16% (у тих, що народилися у 1977-1987 рр.), що є ймовірним наслідком ефекту когорти народження. У тій самій віковій когорті відсоток осіб із *CagA*<sup>+</sup> також знизився з 38 до 14%. Згідно з цими даними, можна спрогнозувати подальше зниження поширення *H. pylori* в Нідерландах протягом наступних десятиліть [4-5]. Проведеними в Данії, США та Німеччині скринінг-дослідженнями було доведено, що рівень сироваткового заліза та феритину виявився більш нижчим у НР-інфікованих осіб, порівняно з неінфікованими особами [6-7].

Є повідомлення, що успішно проведена ерадикаційна терапія призводить до часткової, чи навіть повної ремісії ЗДА. Спираючись на велику кількість досліджень, які свідчать про роль НР у виникненні ЗДА, на останньому конгресі Маастрихт-VI (2021) ЗДА була включена до списку захворювань, виявлення яких у НР-позитивних осіб є абсолютним показом до проведення ерадикаційної терапії [5].

Зацікавленість дослідників щодо перебігу анемії у НР-інфікованих хворих різко зросла, але в результаті проведених у минулому досліджень причетність НР до виникнення анемії залишається остаточно нез'ясованою. На сьогодні

проведено велику кількість досліджень, результати яких свідчать як на користь, так і проти даного припущення.

Таким чином, на основі проведеного ретроспективного аналізу медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, які лікувалися з приводу *H.pylori*-асоційованих та не асоційованих захворювань шлунку та ДПК, можна стверджувати, що частота випадків анемічних станів за наявності контамінації *H.pylori* є істотно вищою у порівнянні з показником частоти анемічних станів при гастритах за відсутності контамінації *H.pylori* (39,9 % проти 15,1 %,  $p < 0,05$ ) та у популяції. Серед хворих на *H.pylori*-асоційовані захворювання шлунку та ДПК залізодефіцитна анемія зареєстрована у 31,9 % проти 8,6 % на тлі не асоційованих з контамінацією *H.pylori*. Встановлено вірогідно вищу частоту ЗДА середнього ступеня тяжкості у групах хворих на гастрит із +Нр проти –Нр (OR=4,73 CI [1,02-22,33],  $p < 0,05$ ). Анемія, виявлена у тематичних пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки шлунку та ДПК, не асоційованих з контамінацією *H.pylori*, ймовірно, пов'язана із помірним порушенням надходження та утилізації заліза, може спричинити клінічно та лабораторно виражений залізодефіцит [8]. Такий тип порушення метаболізму заліза, окрім зниження показників червоної крові, проявляється у вигляді помірного зниження показників сироваткового заліза, може супроводжуватись зниженням рівня трансферину та зменшенням насичення його залізом [20]. Водночас, запаси заліза в кістковому мозку у різних груп хворих спостерігаються як нормальні, так і знижені, що і відображається на значеннях сироваткового феритину.

*H. pylori* може сприяти розвитку ЗДА за допомогою різних механізмів. Підвищена втрата заліза може бути зумовлена гастритом, виразковою хворобою, аденокарциномою шлунку, ускладненими кровотечею. Також встановлено, що білок CagA бактерії *H.pylori* сприяє вивільненню заліза з інтерстиціального голотрансферину [8,9,11-21]. Сам *H.pylori* здатен поглинати

залізо і цей процес посилюється під час росту бактерії. З існуючих на сьогодні гіпотез щодо можливого механізму дії Нр на розвиток анемій, найбільш обґрунтованими визнані ті, які вказують на здатність *H. pylori* використовувати та накопичувати аліментарне залізо організму-господаря, завдяки дії специфічних залізо зв'язуючих протеїнів, зовнішніх рецепторів, чи мутаційних змін в його *rfr*-гені [10]. Основною причиною розвитку анемій у Нр-інфікованих хворих є опосередковане інгібування еритропоезу через продукцію інтерлейкіну-6 (із наступним зниженням  $\alpha$ 2-антитрипсину – інгібітора еритропоезу), чи порушення всмоктування аліментарного заліза внаслідок зниження вмісту аскорбінової кислоти в шлунковому соку у цих пацієнтів. Згідно з гіпотезою М.О. Husson та співавторів [9-22], порушення метаболізму заліза у +Нр осіб виникає внаслідок здатності Нр захоплювати лактоферин зовнішніми рецепторами мембрани. Водночас, *H. pylori*-асоційований неатрофічний гастрит може з часом трансформуватись у атрофічний гастрит, який супроводжується зниженням секреції хлористоводневої кислоти внаслідок атрофії залоз, та призводить до зменшення всмоктування та засвоєння заліза з їжі [23-24].

Аналіз результатів сучасних досліджень відкриває багато ланок патогенезу гематологічних змін при інфікуванні *CagA* штамів *H. pylori*. Розкриття цих механізмів необхідні для більш точного розуміння деяких патологічних процесів, що викликає ця бактерія, як в шлунку, так і поза ним. Взаємозв'язок між *H. pylori* та ЗДА доведений у численних дослідженнях [1-20]. Діючі міжнародні та національні керівництва радять проводити ерадикацію *H. pylori* у пацієнтів з ЗДА незрозумілої етіології [24].

**Мета дослідження.** Встановити частоту асоціації *Helicobacter pylori* із анемічними станами у хворих на хронічні гастрити, встановити ефективність лікування анемій шляхом ерадикації *Helicobacter pylori*.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту випадків та структуру анемічних станів у хворих на хронічний гастрит за наявності та відсутності контамінації *H.pylori*;
2. Вивчити частоту поєднання залізодефіцитної анемії та *H.pylori*-асоційованих захворювань шлунку та ДПК, визначити ступінь тяжкості залізодефіцитної анемії та її взаємозв'язок із контамінацією *H.pylori*;
3. Встановити частоту контамінації *H.pylori* у хворих на залізодефіцитну анемію різного ступеня важкості, вивчити взаємозв'язок контамінації *Helicobacter pylori* із віком та статтю хворих;
4. Вивчити структуру ендоскопічних та патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з наявністю та відсутністю контамінації *H.pylori*.
5. Встановити частоту контамінації *H.pylori* у хворих на вітамін В12-дефіцитну анемію різного ступеня важкості, встановити вікові та гендерні особливості контамінації *Helicobacter pylori*;
6. Вивчити структуру ендоскопічних та патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на В12-дефіцитну анемію з наявністю та відсутністю контамінації *H.pylori*.
7. Встановити вплив ерадикаційних програм на *Helicobacter pylori*-асоційовану патологію шлунку, ДПК та ефективність лікування анемії.

Для реалізації поставленої мети проведено ретроспективний аналіз 302 медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, які зверталися за медичною допомогою до КНП «Міська поліклініка №1» та лікувалися з приводу ерозивних неатрофічних гастритів у гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2022-2023 рр., а також 250 медичних карт стаціонарних хворих, які лікувалися з приводу анемічних станів у гематологічному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2022-2023 рр. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік обстежених осіб склав  $(43,7 \pm 3,6)$  роки. Також



проведено ретроспективне дослідження у 65 хворих на хронічний *H.pylori*-асоційований гастрит з анемічними станами у динаміці лікування, яке включало 3- або 4-компонентну ерадикаційну терапію упродовж 14 днів, з наступним призначенням інгібітора протонної помпи (ІПП), препаратів заліза або кобаламіну упродовж 2 місяців.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 302 медичних карт стаціонарних хворих на хронічний гастрит на предмет коморбідності з анемічними станами, визначення частоти їх виникнення та структури АС; II етап – скринінг 250 пацієнтів із АС із визначенням контамінації *H.pylori*; III етап – спостереження у динаміці лікування пацієнтів тривалістю 60 днів після лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., Закону України «Про лікарські засоби» та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Аналіз отриманих даних вказує на те, що частота випадків анемічних станів у хворих на хронічний гастрит за наявності контамінації *H.pylori* є істотно

вищою у порівнянні з показником частоти анемічних станів при гастритах за відсутності контамінації *H.pylori* (39,9 % проти 15,1 %,  $p<0,05$ ) та у популяції ( $p<0,05$ ). У пацієнтів з гастритом усіх груп переважала мікроцитарна, гіпохромна анемія: у хворих на гастрит +Hr – у 80,0%, хворих на гастрит –Hr – 57,1 % (OR=3,69 [CI 1,89-7,20] ( $p<0,05$ )). Ознаки макроцитарної, гіперхромної анемії були зареєстровані у 18,5% хворих на гастрит +Hr, що значно перевищувало частоту цього виду анемії в групі хворих на гастрит –Hr – 4,8 % (OR=10,23 [CI 1,31-79,69] ( $p<0,05$ )).

У хворих на *H.pylori*-асоційовані захворювання шлунку та ДПК залізодефіцитна анемія зареєстрована у 31,9 % проти 8,6 % на тлі не асоційованих з контамінацією *H.pylori* гастритів та дуоденітів. Встановлено вірогідно вищу частоту залізодефіцитної анемії середнього ступеня тяжкості у групах хворих на гастрит із +Hr проти –Hr-гастриту (OR=4,73 CI [1,02-22,33],  $p<0,05$ ), що доводить роль Hr у розвитку розладів гомеостазу заліза та залізодефіцитної анемії.

У хворих на залізодефіцитну анемію частота контамінації *H.pylori* становить 61,8 %, що істотно перевищує частоту контамінації *H.pylori* у здорових добровольців (OR=3,05 [1,20-7,75] ( $p<0,05$ )). У чоловіків, хворих на ЗДА, контамінація *H.pylori* склала 62,9 %, у жінок, хворих на ЗДА, частота контамінації *H.pylori* становить 60,7 %. У жінок максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на ЗДА середнього (59,3 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі, хворих на ЗДА, частота контамінації *H.pylori* при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА відповідно склала 56,0 %, 63,3 % та 85,7 % ( $p<0,05$ ).

При аналізі патогістологічних змін слизової оболонки шлунку та ДПК у хворих на ЗДА з наявністю контамінації *H.pylori*, встановлено наступну частоту хронічного неатрофічного та атрофічного гастриту: відповідно 68,9% та 21,3 %. Структура патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на

ЗДА з відсутністю *H.pylori*, відрізнялася із виявленням ХНАГ та ХАГ відповідно з частотою: 23,1 % та 12,8 % ( $p < 0,05$ ). Частота ХНАГ істотно відрізнялася у хворих на ЗДА із та без контамінації *H.pylori* ( $OR = 2,98$  [CI 95% 1,31-6,81]) ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вплив *H.pylori* через формування ХНАГ на патогенез ЗДА. Частота ХАГ при ЗДА із контамінацією *H.pylori* у 1,7 рази перевищувала частоту ХАГ у хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori* [ $OR = 1,66$  CI 95% 0,55-5,03], а частота нормальної патогістологічної структури СО шлунку у хворих на ЗДА без контамінації *H.pylori* була істотно вищою від показника у хворих на ЗДА із контамінацією *H.pylori* ( $OR = 6,52$  [CI 95% 2,45-17,32] ( $p < 0,05$ )).

У хворих на ЗДА з наявністю контамінації *H.pylori*, встановив наступну частоту виявлення хронічного неатрофічного та атрофічного гастриту: 42 (68,9%) та 13 (21,3 %). При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 6 (9,8 %) осіб ( $p < 0,05$ ). Структура патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori*, відрізнялася із виявленням ХНАГ та ХАГ відповідно з частотою: 23,1 % та 12,8 %, що було істотно нижчим від показників у попередньої групи ( $p < 0,05$ ). При цьому нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 64,1 % осіб ( $p < 0,05$ ).

Аналіз частоти ХНАГ істотно відрізняються у хворих на ЗДА із та без контамінації *H.pylori* ( $OR = 2,98$  [CI 95% 1,31-6,81]) ( $p < 0,05$ ), які свідчать про вплив *H.pylori* через формування ХНАГ на патогенез ЗДА. Водночас, частота ХАГ при ЗДА із контамінацією *H.pylori* у 1,7 рази перевищує частоту ХАГ у хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori* [ $OR = 1,66$  CI 95% 0,55-5,03]. Також встановлено істотно вищу частоту нормальної патогістологічної структури СО шлунку у хворих на ЗДА без контамінації *H.pylori* ( $OR = 6,52$  [CI 95% 2,45-17,32] ( $p < 0,05$ )).

Результати нашого дослідження та низка опублікованих робіт свідчать про те, що *H. pylori* є одним із етіологічних чинником ЗДА [1,2,4,7,19]. *H. pylori*

офіційно визнано збудником ЗДА, що задекларовано у резолюції Маастрихтського VI/Флорентійського консенсусу (2021) і його попередніх версій [1]. Численні клінічні спостереження вказують на наступні механізми впливу *H. pylori* щодо розвитку ЗДА. Доведений взаємозв'язок між онкопротеїном CagA *H. pylori* та гомеостазом Fe. Білок CagA *H. pylori* в інфікованих клітинах слизової оболонки шлунку (СОШ) людини суттєво впливає та змінює метаболізм Fe, і це опосередковується ендцитозом трансферину та збільшенням поглинання Fe. Хоча бактерії на апікальній поверхні не мають прямого доступу до інтерстиціального трансферину, однак *H. pylori* здатний утилізувати Fe з голотрансферину [2,11], що є формою, яку еукаріотичні клітини переважно зв'язують і поглинають завдяки вищій спорідненості з рецептором трансферину. Є гіпотеза, що мікроколонії *H. pylori* можуть використовувати голотрансферин без руйнування епітелію, але для цього необхідно, щоб поляризоване поглинання та рециркуляція трансферину були порушені. Роботи сучасних дослідників демонструють, що *H. pylori* має здатність порушувати гомеостаз Fe у клітині-хазяїні, що призводило до змін в інтерналізації трансферину та його транспортуванні по всій клітині від базолатеральної поверхні до апікальної поверхні, яке залежало від присутності CagA. Є припущення, що CagA може опосередковувати свій вплив на клітини господаря через щонайменше два функціональні домени: один, який взаємодіє з білками, що містять домен SHP-2, і інший, який взаємодіє з компонентами комплексу апікального з'єднання. Інші дослідники помітили, що одним із ефектів транслокації CagA в клітини господаря є зміна полярності клітини хазяїна, що призводить до апікального вивільнення трансферину. Встановлено, що CagA, введений у клітини господаря за допомогою *H. pylori*, росте у вигляді мікроколоній на поверхні апікальної клітини, збільшує інтерналізацію трансферину [10,11]. Для цього потрібна передача сигналу через мотиви EPIYA на C-кінці білка, які є необхідними для активації RTK-подібної передачі

сигналу. Таким чином, *H. pylori*, колонізуючи апікальну поверхню клітини, викликає неправильне сортування підгрупи комплексу трансферин/рецептор трансферину апікально, що значно посилює трансцитоз трансферину з базального в апікальний відділ і його вивільнення в апікальне середовище.

Окремі вчені вважають [2,11], що розвиток ЗДА пов'язаний із розладами всмоктування аліментарного Fe із тонкої кишки внаслідок порушення перетворення його у біодоступну форму. Відомо, що для всмоктування Fe необхідне перетворення його з трьохвалентного стану у двохвалентний, що відбувається у шлунку під дією хлористоводневої кислоти шлункового соку та ряду інших факторів. При обстеженні *H. pylori*-інфікованих осіб найбільш характерним за частотою виникнення є хронічний неатрофічний гастрит із локалізацією в ділянці тіла шлунку [10,19]. Саме завдяки хронічному запаленню СОШ у хворих відмічається зниження секреції шлункового соку, що призводить до підвищення рН порожнинного вмісту шлунку, яке зумовлює порушення перетворення аліментарного Fe у біодоступне, двохвалентне [1,13,14]. Усі ці механізми подвоюють свій вплив при індукції *H. pylori* атрофічного гастриту з розвитком атрофічного гастриту зі зниженою кислототвірною функцією шлунку та ахлоргідрією [10,14,20].

Однією з причин розвитку ЗДА авторами розглядається підвищення гепсидину гепатоцитами із наступним підвищенням вмісту в крові інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у *H. pylori* -інфікованих хворих [23]. Відомо, що ІЛ-6 здатний стимулювати продукцію  $\alpha 2$ -інгібітора протеїназ, який володіє здатністю до гальмування еритропоезу переважно шляхом порушення зв'язування феритину з трансферином. У низці опублікованих робіт висловлюються припущення [11,22], згідно з якими, конкуренція між *H. pylori* та людиною відбувається не за аліментарне Fe, а за людський лактоферин, оскільки *H. pylori* здатний захоплювати його та використовувати для власних метаболічних потреб. Зазначені обставини, враховуючи, зв'язок між контамінацією *H. pylori* та дефіцитом

заліза є важливим аспектом для розуміння механізмів розвитку анемії та інших порушень здоров'я. Подальші дослідження в цьому напрямку можуть призвести до вдосконалення методів діагностики та лікування, а також до розробки ефективних стратегій профілактики [1,18,19,21,22].

Наступний етап дослідження нашої роботи полягав у визначенні наявності і частоти контамінації *H.pylori*, пов'язані з дефіцитом вітаміну В12 у пацієнтів з вітамін В12-дефіцитною анемією. Дослідження включало 100 пацієнтів з В12-дефіцитною анемією.

Серед пацієнтів із В12-дефіцитну анемію, які проходили стаціонарне дообстеження та лікування, контамінацію *H.pylori* було виявлено у 85,5 %, випадках, а в 15,0 % тест на *H.pylori* був негативним, що істотно перевищує частоту контамінації *H.pylori* у ПЗО (OR = 5,33 [CI 95% 2,49-11,44]) (p<0,05).

Серед чоловіків контамінація *H.pylori* у хворих на В12-ДА склала 87,5 %, у жінок, хворих на В12-ДА, частота контамінації *H.pylori* становить 77,3 %. Розподіл за ступенем тяжкості В12-ДА показав, що у жінок переважав легкий та середній ступінь тяжкості В12-ДА, водночас, максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на анемію середнього (85,0 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі максимальною була частота легкого ступеня важкості В12-ДА, а частота контамінації *H.pylori* відповідно при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА склала 80,0 %, 95,2 % та 100,0 % (p<0,05). Отже, за умов зростання ступеня тяжкості В12ДА частота контамінації *H.pylori* зростала (OR = 1,15 [CI 95% 0,63-2,09]) (p>0,05).

У хворих на В12-ДА з позитивним тестом на *H.pylori*, хронічний неатрофічний гастрит встановлено у 32,9 % випадків, а атрофічний гастрит у 62,4 %, нормальна СО в шлунку була зареєстрована у 4,7 % осіб (p<0,05), що істотно відрізнялося від структури патогістологічних змін СО шлунка у осіб, хворих на В12-ДА з негативним тестом на *H.pylori*: відповідно 13,93 %, 26,7 % та 60,0 % (p<0,05). Показники OR при порівнянні між групами хворих на В12-

ДА із та без контамінації *H.pylori* (OR=12,75 [CI 95% 3,48-46,76]) свідчать про істотно нижчу частоту нормальної патогістологічної структури СО шлунка у хворих на В12-ДА із контамінацією *H.pylori* ( $p < 0,05$ ).

Результати нашого дослідження та низка опублікованих робіт свідчать про те, що *Helicobacter pylori* є етіологічним фактором дефіциту вітаміну В12 [1, 2]. Клінічна важливість цього аспекту визначна. Загальна концентрація вітаміну В12 у плазмі крові не є високочутливим або специфічним маркером для надійної діагностики дефіциту вітаміну В12. Ми обрали дослідну групу хворих із встановленим діагнозом В12-ДА сс та вс, які проходили дообстеження та лікування в гематологічному відділенні.

*H. pylori* запускає вироблення антитіл проти внутрішнього фактора Кастла у генетично схильних осіб, що сприяє розвитку дефіциту вітаміну В12 і злоякісної анемії. Існують численні докази, які свідчать про позитивну кореляцію між *H. pylori* та В12-ДА, а також сам *H. pylori* вважається збудником дефіциту вітаміну В12. Низка дослідників Kursad et al. успішно лікували дефіцит вітаміну В12 у значної кількості осіб лише за допомогою анти-*H. pylori* ерадикаційної терапії, що переконливо свідчить про роль *H. pylori* в патогенезі дефіциту вітаміну В12. Інші причини дефіциту вітаміну В12 включають неправильне харчування, мальабсорбцію у шлунково-кишковому тракті та аномалії, що впливають на метаболізм вітаміну В12. Найпоширенішими причинами є атрофічний гастрит, хронічне вживання алкоголю, шунтування шлунка, індукована глютенем ентеропатія, дивертикульоз порожньої кишки, тропічна спру, синдром застійної кишкової петлі, хвороба Крона, зараження риб'ячим цип'яком та ВІЛ-інфекція. *H. pylori* офіційно визнано збудником дефіциту вітаміну В12, що задекларовано у резолюції Маастрихтського VI/Флорентійського консенсусу (2021) [9].

У випадках дефіциту вітаміну В12 необхідно провести відповідні тести з урахуванням конкретних епідеміологічних причин у кожній галузі. Повторна

оцінка Нр-інфекції та її зв'язку з рівнями вітаміну В12 і фолієвої кислоти за умови проведення більш детальних і широкомасштабних досліджень становитиме важливу еталонну цінність у плануванні лікування. Лікування може включати антибіотикотерапію для ерадикації бактерії та прийом вітаміну В12 для відновлення його рівня в організмі [8].

Запобігання контамінації Нр може включати дотримання правил особистої гігієни та уникання споживання неперевіраних продуктів харчування. Для забезпечення адекватного рівня вітаміну В12 слід дотримуватися раціонального харчування та вживати додаткові вітаміни за рекомендацією лікаря [10-11]. Зазначені обставини, враховуючи, зв'язок між контамінацією Нр та дефіцитом вітаміну В12 є важливим аспектом для розуміння механізмів розвитку анемії та інших порушень здоров'я. Подальші дослідження в цьому напрямку можуть призвести до вдосконалення методів діагностики та лікування, а також до розробки ефективних стратегій профілактики [12-13].

Проведена ерадикаційна терапія у 65 хворих на ХНАГ у комплексі з препаратами заліза у випадку ЗДА, а також кобаламіну у випадку вітамін В12-ДА продемонструвала ефективність ерадикації *H.pylori* 81,5 % (OR=4,42\* [CI 95% 2,16-9,03] ( $p<0,05$ )). У 18,5 хворих на гастрит не відбулася ерадикація *H.pylori*, водночас, усунення АС зареєстровано лише у 16,7 % не зважаючи на комплексну терапію препаратами заліза та кобаламіну, а у 83,3 % все ще реєструвалася анемія різного ступеня важкості ( $p<0,05$ ). У хворих на гастрит, у яких після проведеної терапії відбулася ерадикація *H.pylori*, через 2 місяці комплексного лікування, усунення АС зареєстровано у 88,7 %, а в 11,3 % реєструвалася анемія легкого ступеня важкості. Встановлено вірогідну різницю між ефективністю корекції анемічного синдрому у хворих, що відповіли на ерадикаційну терапію *H.pylori* та хворих із присутньою контамінацією *H.pylori* після лікування (OR= 5,32 [CI 95% 1,13-25,01] ( $p<0,05$ )), що вказує на те, що обов'язково необхідно враховувати контамінацію *H.pylori* при діагностиці та



лікуванні анемічних станів, оскільки є прямий кореляційний взаємозв'язок між розвитком анемії та наявністю в організмі цієї бактерії.

## ВИСНОВКИ

1. Частота випадків анемічних станів у хворих на хронічний гастрит за наявності контамінації *H.pylori* є істотно вищою у порівнянні з показником частоти анемічних станів при гастритах за відсутності контамінації *H.pylori* (39,9 % проти 15,1 %,  $p < 0,05$ ) та у популяції ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з гастритом усіх груп переважала мікроцитарна, гіпохромна анемія: у хворих на гастрит +*H.p* – у 80,0%, хворих на гастрит –*H.p* – 57,1 % (OR=3,69 [CI 1,89-7,20] ( $p < 0,05$ )). Ознаки макроцитарної, гіперхромної анемії були зареєстровані у 18,5% хворих на гастрит +*H.p*, що значно перевищувало частоту цього виду анемії в групі хворих на гастрит –*H.p* – 4,8 % (OR=10,23 [CI 1,31-79,69] ( $p < 0,05$ )).

2. У хворих на *H.pylori*-асоційовані захворювання шлунку та ДПК залізодефіцитна анемія зареєстрована у 31,9 % проти 8,6 % на тлі не асоційованих з контамінацією *H.pylori* гастритів та дуоденітів. Встановлено вірогідно вищу частоту залізодефіцитної анемії середнього ступеня тяжкості у групах хворих на гастрит із +*H.p* проти –*H.p*-гастриту (OR=4,73 CI [1,02-22,33],  $p < 0,05$ ), що доводить роль *H.p* у розвитку розладів гомеостазу заліза та залізодефіцитної анемії.

3. У хворих на залізодефіцитну анемію частота контамінації *H.pylori* становить 61,8 %, що істотно перевищує частоту контамінації *H.pylori* у здорових добровольців (OR=3,05 [1,20-7,75] ( $p < 0,05$ )). У чоловіків, хворих на

ЗДА, контамінація *H.pylori* склала 62,9 %, у жінок, хворих на ЗДА, частота контамінації *H.pylori* становить 60,7 %. У жінок максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на ЗДА середнього (59,3 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі, хворих на ЗДА, частота контамінації *H.pylori* при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА відповідно склала 56,0 %, 63,3 % та 85,7 % ( $p < 0,05$ ).

4. У хворих на ЗДА з наявністю контамінації *H.pylori*, встановлено наступну частоту хронічного неатрофічного та атрофічного гастриту: відповідно 68,9% та 21,3 %. Структура патогістологічних змін слизової оболонки шлунку у осіб, хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori*, відрізнялася із виявленням ХНАГ та ХАГ відповідно з частотою: 23,1 % та 12,8 % ( $p < 0,05$ ). Частота ХНАГ істотно відрізнялася у хворих на ЗДА із та без контамінації *H.pylori* ( $OR = 2,98$  [СІ 95% 1,31-6,81]) ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вплив *H.pylori* через формування ХНАГ на патогенез ЗДА. Частота ХАГ при ЗДА із контамінацією *H.pylori* у 1,7 рази перевищувала частоту ХАГ у хворих на ЗДА з відсутністю *H.pylori* [ $OR = 1,66$  СІ 95% 0,55-5,03], а частота нормальної патогістологічної структури СО шлунку у хворих на ЗДА без контамінації *H.pylori* була істотно вищою від показника у хворих на ЗДА із контамінацією *H.pylori* ( $OR = 6,52$  [СІ 95% 2,45-17,32] ( $p < 0,05$ )).

5. У хворих на В12-дефіцитну анемію контамінацію *H.pylori* було виявлено у 85,5 %, випадках, що істотно перевищує частоту контамінації *H.pylori* у ПЗО ( $OR = 5,33$  [СІ 95% 2,49-11,44]) ( $p < 0,05$ ). У хворих на В12-ДА чоловіків контамінація *H.pylori* склала 87,5 %, у жінок, хворих на В12-ДА – 77,3 %. У жінок максимальний ступінь контамінації *H.pylori* зареєстрований у хворих на анемію середнього (85,0 %) та важкого ступеня тяжкості (100,0 %). У осіб чоловічої статі частота контамінації *H.pylori* відповідно при легкому, середнього ступеня тяжкості ЗДА склала 80,0 %, 95,2 % та 100,0 % ( $p < 0,05$ ).

6. У хворих на В12-ДА з позитивним тестом на *H.pylori*, хронічний неатрофічний гастрит встановлено у 32,9 % випадків, атрофічний гастрит у 62,4

%, нормальна СО в шлунку – у 4,7 % осіб ( $p < 0,05$ ), а у хворих на В12-ДА з негативним тестом на *H.pylori*: відповідно 13,93 %, 26,7 % та 60,0 % ( $OR = 12,75$  [CI 95% 3,48-46,76]) ( $p < 0,05$ ).

7. Ефективність ерадикації *H.pylori* у хворих на *H.pylori*-асоційований гастрит із супутніми анемічними станами склала 81,5 % ( $OR = 4,42^*$  [CI 95% 2,16-9,03] ( $p < 0,05$ )). У 18,5% хворих на гастрит не відбулася ерадикація *H.pylori*, водночас, усунення АС зареєстровано лише у 16,7 % не зважаючи на комплексну терапію препаратами заліза та кобаламіну, а у 83,3 % все ще реєструвалася анемія різного ступеня важкості ( $p < 0,05$ ). У хворих на гастрит, у яких після проведеної терапії відбулася ерадикація *H.pylori*, через 2 місяці комплексного лікування усунення АС встановлено у 88,7 %, а в 11,3 % реєструвалася анемія легкого ступеня важкості. Встановлено вірогідну різницю між ефективністю корекції анемічного синдрому у хворих, що відповіли на ерадикаційну терапію *H.pylori*, та хворих із присутньою контамінацією *H.pylori* після лікування ( $OR = 5,32$  [CI 95% 1,13-25,01] ( $p < 0,05$ )).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Mulayamkuzhiyil Saju J, Mandal N, Kham NI, Shahid R, Naik SS, Ramphall S, Rijal S, Prakash V, Ekladios H, Hamid P. Is *Helicobacter Pylori* a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 13;14(9):e29112. doi: 10.7759/cureus.29112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36133500/>
2. Kato S, Gold BD, Kato A. *Helicobacter pylori*-Associated Iron Deficiency Anemia in Childhood and Adolescence-Pathogenesis and Clinical Management Strategy. *J Clin Med*. 2022 Dec 10;11(24):7351. doi: 10.3390/jcm11247351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555966/>
3. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. 2022 Nov 21;7(1):3-15. doi: 10.1002/jgh3.12843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36660052/>
4. Rahat A, Kamani L. Frequency of iron deficiency anemia (IDA) among patients with *Helicobacter pylori* infection. *Pak J Med Sci*. 2021 May-Jun;37(3):776-781. doi: 10.12669/pjms.37.3.3944. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104164/>
5. Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;14(2):93-102. doi: 10.1080/17474124.2020.1718491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951768/>
6. Zahmatkeshan M, Karimi M, Geramizadeh B, Eslaminasab S, Esmailnejad A, Safarpour AR. Association between *Helicobacter pylori* Infection and

Iron Deficiency Anemia in School-aged Iranian Children. *Indian Pediatr.* 2019 May 15;56(5):387-389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102380/>

7. Kato S, Gold BD, Kato A. The Resolution of Severe Iron-Deficiency Anemia After Successful Eradication of *Helicobacter pylori* in Teenagers. *JPGN Rep.* 2022 Aug 16;3(3):e238. doi: 10.1097/PG9.0000000000000238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168639/>

8. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyyah S, Anajirih N, Almuzaini AM, Rawway M, Alfadhel A, Draz A, Abu-Okail A. *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics (Basel).* 2023 Jan 17;12(2):191. doi: 10.3390/antibiotics12020191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830102/>

9. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jun;38(6):1035-1045. doi: 10.1007/s10096-019-03502-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734129/>

10. Tanous O, Levin C, Suchdev PS, Luo H, Rinawi F. Resolution of iron deficiency following successful eradication of *Helicobacter pylori* in children. *Acta Paediatr.* 2022 May;111(5):1075-1082. doi: 10.1111/apa.16255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35028968/>

11. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Aug 31;14:17562848211038771. doi: 10.1177/17562848211038771. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484423/>

12. Eyoum Bille BB, Kouitcheu Mabeku LB. Relationship between active *Helicobacter pylori* infection and anemia, iron deficiency, iron deficiency anemia: A cross-sectional study in a sub-Saharan setting. *JGH Open.* 2022 Jul

15;6(8):554-568.

doi:

10.1002/jgh3.12787.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35928697/>

13. Lee JY, Kim SE, Park SJ, Park MI, Moon W, Kim JH, Jung K. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency in non-elderly adults participating in a health check-up program. *Korean J Intern Med.* 2022 Mar;37(2):304-312. doi: 10.3904/kjim.2020.433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905815/>

14. Lavoie A, Lemire M, Lévesque B, Ayotte P. Determinants of iron deficiency and anemia among Nunavimmiut: results from the Qanuilirpitaa? 2017 Nunavik Health Survey. *Can J Public Health.* 2023 May 10. doi: 10.17269/s41997-023-00775-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37165141/>

15. Lupu A, Miron IC, Cianga AL, Cernomaz AT, Lupu VV, Munteanu D, Ghica DC, Fotea S. The Relationship between Anemia and *Helicobacter Pylori* Infection in Children. *Children (Basel).* 2022 Aug 30;9(9):1324. doi: 10.3390/children9091324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36138631/>

16. Correia C, Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Cipriano MA, Amaro P. Iron pill-induced gastritis: an unrecognized side effect of iron-deficiency anemia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023 Feb;115(2):100. doi: 10.17235/reed.2022.9005/2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748462/>

17. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol.* 2021 Jan 24;16:123-144. doi: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197219/>

18. Kobets A, Kobets K. An Unusual Presentation of Iron-Deficiency Anemia: An Autobiographical Case Report. *Cureus.* 2021 Dec 15;13(12):e20442. doi: 10.7759/cureus.20442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35047279/>

19. Al Mutawa OA, Izhari MA, Alharbi RA, Sindi AAA, Alqarni AM, Alotaibi FE, Gosady ARA, Dardari DMM, Almutairi AM, Alshehri M, Athathi AIE. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Infection-Associated Anemia in the Asir Region,

Saudi Arabia. *Diagnostics* (Basel). 2023 Jul 18;13(14):2404. doi: 10.3390/diagnostics13142404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37510148/>

20. Kishore G, Ejaz M, Kumar J, Lal A, Tahir H, Anjum Z, Naz S, Maher W, Khan S, Rizwan A. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Serum Iron Profile. *Cureus*. 2021 Sep 13;13(9):e17925. doi: 10.7759/cureus.17925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660117/>

21. Stair MI, Winn CB, Burns MA, Holcombe H, Artim SC, Ge Z, Shen Z, Wang TC, Muthupalani S, Franco-Mahecho O, Ennis K, Georgieff MK, Fox JG. Effects of chronic *Helicobacter pylori* strain PMSS1 infection on whole brain and gastric iron homeostasis in male INS-GAS mice. *Microbes Infect*. 2023 Mar-Apr;25(3):105045. doi: 10.1016/j.micinf.2022.105045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162750/>

22. Boyanova L, Hadzhiyski P. *Helicobacter pylori* infection is associated with anemia, weight loss or both conditions among Bulgarian children. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2020 Dec 1;67(4):239-242. doi: 10.1556/030.2020.01158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258794/>

23. Allakky A. Exploring the Association of *Helicobacter pylori* With Anti-intrinsic Factor and Anti-parietal Cell Antibodies in Pernicious Anemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Sep 25;15(9):e45887. doi: 10.7759/cureus.45887. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37885562/>

24. Waisberg DR, de Mello ES, Tustumi F, Szor DJ, Charruf AZ, Fuhro FE, Waisberg J, Dias AR. A case report of diffuse hyperplastic gastropathy with multiple polypoid formations in a patient with pernicious anemia, *Helicobacter pylori* infection, hypergastrinemia and hypoalbuminaemia: Do not forget of Ménétrier's disease. *Int J Surg Case Rep*. 2020;77:498-502. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.055. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395833/>

25. Harmandar FA, Dolu S, Çekin AH. Role of Pernicious Anemia in Patients Admitted to Internal Medicine with Vitamin B12 Deficiency and Oral

Replacement Therapy as a Treatment Option. Clin Lab. 2020 Mar 1;66(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162860/>

26. Marzinotto I, Dottori L, Baldaro F, Dilaghi E, Brigatti C, Bazzigaluppi E, Esposito G, Davidson HW, Piemonti L, Lampasona V, Lahner E. Intrinsic factor autoantibodies by luminescent immuno-precipitation system in patients with corpus atrophic gastritis. J Transl Autoimmun. 2021 Nov 1;4:100131. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35005595/>

27. Abosamra M, Bateman AC, Jalal M. Chronic atrophic gastritis - An overlooked association with severe vitamin B12 deficiency: A case report and rapid review of literature. J R Coll Physicians Edinb. 2023 Sep;53(3):176-178. doi: 10.1177/14782715231180965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37329268/>

28. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, de Magalhães Queiroz DM, de Melo FF. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. World J Gastroenterol. 2020 Jul 28;26(28):4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821071/>

29. Asiimwe D, Bangi I, Esanyu J, Ojok D, Okot B, Olong C, Wagubi R, Kisembo G, Sempijja F, Muwanguzi E, Okongo B. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Anemia Among Adult Dyspeptic Patients Attending Kiryandongo General Hospital, Uganda. J Blood Med. 2023 Jan 24;14:57-66. doi: 10.2147/JBM.S392146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36718427/>

30. Hou B, Zhang M, Liu M, Dai W, Lin Y, Li Y, Gong M, Wang G. Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. BMC Infect Dis. 2019 Mar 5;19(1):228. doi: 10.1186/s12879-019-3849-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836932/>

31. Poddar U. *Helicobacter pylori*: a perspective in low- and middle-income countries. Paediatr Int Child Health. 2019 Feb;39(1):13-17. doi: 10.1080/20469047.2018.1490100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987976/>



32. Khdair Ahmad F, Aladily TN, Altamimi M, Ajour M, Alsaber N, Rawashdeh M. *Helicobacter pylori* Prevalence and Impact: A Histology-Based Report About Children from an Endemic Country. *Int J Gen Med*. 2020 May 22;13:207-214. doi: 10.2147/IJGM.S240205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547162/>
33. Song IC, Lee MW, Baek SW, Ryu H, Choi YS, Jo DY. *Helicobacter pylori* testing in a population of Korean patients with pernicious anemia. *Blood Res*. 2020 Mar;55(1):69. doi: 10.5045/br.2020.55.1.69. Epub 2020 Mar 30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269981/>
34. Nasif WA, Ali ASE, Alamodi HS, Alrefai AA, Alzubedi AA, Almasoudi HS, Sulaimani RM, Sulaiman AA, Alharbi AA. Impact of *Helicobacter pylori* on hematological parameters among Saudi population. *Saudi Med J*. 2021 Jun;42(6):643-648. doi: 10.15537/smj.2021.42.6.20210103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078726/>
35. Zhou B, Wang F. Research progress in relation of *Helicobacter pylori* infection with pregnancy-related diseases and adverse pregnancy outcomes. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Mar 28;45(3):338-344. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190032. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386028/>
36. Negovan A, Szőke AR, Mocan S, Bănescu C. *Helicobacter pylori*-Positive Gastric Biopsies-Association with Clinical Predictors. *Life (Basel)*. 2022 Nov 4;12(11):1789. doi: 10.3390/life12111789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362946/>
37. Varela CD, Segura N. Histology, Parietal Cells. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613538/>
38. Assa A, Borrelli O, Broekaert I, Saccomani MD, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, Sila S, Thomson M, Tzivinikos C, Benninga MA; Gastrointestinal Committee of ESPGHAN. *Helicobacter pylori*-negative Chronic

Gastritis in Children: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 May 1;74(5):956-967. doi: 10.1097/MPG.0000000000003414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35175996/>

39. Mubiru IS, Kasirye PG, Hume H, Ndeezi G. Prevalence and factors associated with *Helicobacter Pylori* infection among children with sickle cell anemia attending Mulago hospital, in Uganda. *Afr Health Sci.* 2022 Jun;22(2):135-145. doi: 10.4314/ahs.v22i2.16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407337/>

40. Chiang CP, Chang JY, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Atrophic glossitis: Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and management. *J Formos Med Assoc.* 2020 Apr;119(4):774-780. doi: 10.1016/j.jfma.2019.04.015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076315/>

41. Yisak H, Belete D, Mahtsentu Y. *Helicobacter pylori* infection and related factors among pregnant women at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia, 2021: *Anemia highly related with H. pylori.* *Womens Health (Lond).* 2022 Jan-Dec;18:17455057221092266. doi: 10.1177/17455057221092266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435065/>

42. Sankararaman S, Moosavi L. Urea Breath Test. 2022 Aug 8. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194426/>

43. Peruhova M, Peshevska-Sekulovska M, Georgieva V, Panayotova G, Dikov D. Surveilling Russell body *Helicobacter pylori*-negative gastritis: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2020 Sep 7;26(33):5050-5059. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.5050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952348/>

44. Bahadir A, Sag E, Çakır M, Erduran E. Low isolated ferritin levels without anemia: is gastrointestinal tract endoscopy sufficient to explain the cause? *Ir J Med Sci.* 2022 Apr;191(2):739-744. doi: 10.1007/s11845-021-02589-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728527/>

45. Nishigaki Y, Sato Y, Sato H, Iwafuchi M, Terai S. Influence of *Helicobacter Pylori* Infection on Hepcidin Expression in the Gastric Mucosa. *Kurume Med J*. 2023 Jul 3;68(2):107-113. doi: 10.2739/kurumemedj.MS682011.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37100605/>

46. Wang W, Li ZP, Zhang J, Lin ZJ, Ma ML, Chen SS. Comment "Asymptomatic small intestinal ulcerative lesions: Obesity and *Helicobacter pylori* are likely to be risk factors". *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 14;28(10):1085-1087. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1085.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35431495/>

47. Quinn L, Sheh A, Ellis JL, Smith DE, Booth SL, Fu X, Muthupalani S, Ge Z, Puglisi DA, Wang TC, Gonda TA, Holcombe H, Fox JG. *Helicobacter pylori* antibiotic eradication coupled with a chemically defined diet in INS-GAS mice triggers dysbiosis and vitamin K deficiency resulting in gastric hemorrhage. *Gut Microbes*. 2020 Jul 3;11(4):820-841. doi: 10.1080/19490976.2019.1710092.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955643/>

48. Nguyen TC, Tang NLC, Le GKN, Nguyen VT, Nguyen KHG, Che TH, Phan VTT, Nguyen NM, Truong DQ, Ngo XM, Nguyen HT, Robert A, Bontems P, Nguyen PNV. *Helicobacter pylori* Infection and Peptic Ulcer Disease in Symptomatic Children in Southern Vietnam: A Prospective Multicenter Study. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jun 5;11(11):1658. doi: 10.3390/healthcare11111658.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37297795/>

49. Okuno S, Hashimoto K, Shimizu R, Takagi E, Kajiguchi T. [Development of autoimmune hemolytic anemia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]. *Rinsho Ketsueki*. 2021;62(10):1510-1514. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.62.1510.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732625/>

50. Han B, Kim HJ, Yhim HY, Oh D, Bae SH, Shin HJ, Lee WS, Kwon J, Lee JO, Kim HJ, Bang SM. Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a

treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study. *Ann Hematol.* 2022 Jul;101(7):1435-1445. doi: 10.1007/s00277-022-04782-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643952/>

51. AlShomar AA. Evaluation of hematological parameters in dyspepsia patients infected with *Helicobacter pylori*: A retrospective study from the Central Region of Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2022 Jan;43(1):75-80. doi: 10.15537/smj.2022.43.1.20210733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022287/>

52. Azzouz Y, Abidi S, Chbicheb S. Retrospective cross-sectional study of 34 cases of pernicious anemia at Mohammed V Military Training Hospital, Morocco. *Pan Afr Med J.* 2023 Jun 8;45:79. doi: 10.11604/pamj.2023.45.79.34204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37663641/>

53. Tutan D, Köseoğlu H, Sezikli M. Celiac disease and H. pylori existence in the adult population and its effects on anemia incidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Jul;27(14):6728-6735. doi: 10.26355/eurrev\_202307\_33143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37522684/>

54. Duque X, Mendoza E, Morán S, Suárez-Arriaga MC, Morales-Sánchez A, Fontes-Lemus JI, Domínguez-Martínez DA, Fuentes-Pananá EM. Epstein-Barr Virus Infection Is Associated with Elevated Hcpidin Levels. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 13;24(2):1630. doi: 10.3390/ijms24021630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675141/>

55. Yu YF, Tong KK, Shangguan XL, Yang XY, Wu JY, Hu G, Yu R, Tan CC. Research status and hotspots of autoimmune gastritis: A bibliometric analysis. *World J Gastroenterol.* 2023 Nov 14;29(42):5781-5799. doi: 10.3748/wjg.v29.i42.5781. PMID: 38075850; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38075850/>

56. Kim HJ, Lim YJ. Endoscopic findings and predictors of gastrointestinal lesions in children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023 Sep 29:1-7. doi: 10.1080/08880018.2023.2261986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37773488/>

57. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G, Wögerer J, Halwachs-Baumann G, Schnedl WJ, Zelzer S, Fauler G, Mangge H, Markus H, Meinitzer A. Iron status determination in individuals with *Helicobacter pylori* infection: conventional vs. new laboratory biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jun 26;57(7):982-989. doi: 10.1515/cclm-2018-1182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154451/>

58. Elsaadany E, Amin S, Abdel-Hafez M, El Amrousy D, Kasem S, Abd Elaziz D, Shawky D. Study of Serum Ferritin, Zinc, and Copper Levels in Children With *Helicobacter pylori* Gastritis and the Effect of the Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Nov 1;75(5):e88-e93. doi: 10.1097/MPG.0000000000003585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35929980/>

59. Антофійчук ТМ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антофійчук МП. Гістопатологічні особливості печінки при неалкогольному та алкогольному стеатогепатитах залежно від наявності супутньої анемії. *Буковинський медичний вісник*. 2021. ТОМ 25, № 1 (97). 3-10 [https://scholar.google.com.ua/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=uk&user=oh7lhLYAAAAJ&cstart=100&pagesize=100&citation\\_for\\_view=oh7lhLYAAAAJ:foquWX3nUaYC](https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=oh7lhLYAAAAJ&cstart=100&pagesize=100&citation_for_view=oh7lhLYAAAAJ:foquWX3nUaYC)

60. Щербата ІВ, Смандич ВС, Мандрик ОЄ, Хухліна ОС. Сучасний огляд на проблему мегалобласної анемії. The 4 th International scientific and practical conference—Priority directions of science and technology development (December 20-22, 2020) SPC—Sci-conf. com. ua, Kyiv, Ukraine. 2020. 1472 p. [https://scholar.google.com.ua/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=uk&user=oh7lhLYAAAAJ&cstart=100&pagesize=100&citation\\_for\\_view=oh7lhLYAAAAJ:foquWX3nUaYC](https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=oh7lhLYAAAAJ&cstart=100&pagesize=100&citation_for_view=oh7lhLYAAAAJ:foquWX3nUaYC)

YAAAAJ&cstart=100&pagesize=100&citation\_for\_view=oh7lhLYAAAAJ:6bLC7aU  
MtPcC

61. Хухліна ОС, Антофійчук МП, Данишилин ТМ. Анемічний синдром при алкогольному стеатогепатиті. Медичний форум. 2016: 35. [https://scholar.google.com.ua/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=uk&user=oh7lhLYAAAAJ&cstart=200&pagesize=100&citation\\_for\\_view=oh7lhLYAAAAJ:48xauSegjOkC](https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=oh7lhLYAAAAJ&cstart=200&pagesize=100&citation_for_view=oh7lhLYAAAAJ:48xauSegjOkC)

62. Хухліна ОС, Антофійчук ТМ, Антонів АА, Антофійчук МП. Інтенсивність фіброзування паренхіми печінки у хворих на алкогольний і неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності синдрому перевантаження залізом. Сучасна гастроентерологія. 2021;6:29. [https://scholar.google.com.ua/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=uk&user=XQs5L6sAAAAJ&citation\\_for\\_view=XQs5L6sAAAAJ:eQOLeE2rZwMC](https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=XQs5L6sAAAAJ&citation_for_view=XQs5L6sAAAAJ:eQOLeE2rZwMC)

63. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, Dallio M, Federico A, Romano M. Extra-Gastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. J Clin Med. 2020 Nov 30;9(12):3887. doi: 10.3390/jcm9123887. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33265933/>

63. Santambrogio E, Orsucci L. Helicobacter pylori and hematological disorders. Minerva Gastroenterol Dietol. 2019 Sep;65(3):204-213. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02580-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994322/>

64. Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12636. doi: 10.1111/hel.12636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486239/>

65. Mărginean CD, Mărginean CO, Meliș LE. *Helicobacter pylori*-Related Extraintestinal Manifestations-Myth or Reality. Children (Basel). 2022 Sep 4;9(9):1352. doi: 10.3390/children9091352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36138661/>

66. Hotta K, Shikino K, Niwa R. Masked polycythemia vera due to iron deficiency anemia. *Clin Case Rep*. 2023 Mar 30;11(4):e7157. doi: 10.1002/ccr3.7157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37006850/>
67. Izaldeen Sowaid Y, Omer M Ali K, Saad Abul Hussian S. Extra-Gastrointestinal Manifestation and *Helicobacter pylori* Infection. *Arch Razi Inst*. 2022 Jun 30;77(3):1017-1026. doi: 10.22092/ARI.2022.357387.2027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36618287/>
68. Ménard A, Smet A. Review: Other *Helicobacter* species. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12645. doi: 10.1111/hel.12645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486233/>
69. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020 Sep;25 Suppl 1:e12741. doi: 10.1111/hel.12741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918343/>
70. Palacios E, Lobos-González L, Guerrero S, Kogan MJ, Shao B, Heinecke JW, Quest AFG, Leyton L, Valenzuela-Valderrama M. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles induce astrocyte reactivity through nuclear factor- $\kappa$ B activation and cause neuronal damage in vivo in a murine model. *J Neuroinflammation*. 2023 Mar 9;20(1):66. doi: 10.1186/s12974-023-02728-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36895046/>
71. Haile K, Yemane T, Tesfaye G, Wolde D, Timerga A, Haile A. Anemia and its association with *Helicobacter pylori* infection among adult dyspeptic patients attending Wachemo University Nigist Eleni Mohammad Memorial Referral Hospital, Southwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021 Jan 14;16(1):e0245168. doi: 10.1371/journal.pone.0245168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444345/>
72. Mehrabani S. *Helicobacter pylori* Infection in Children: a Comprehensive Review. *Maedica (Bucur)*. 2019 Sep;14(3):292-297. doi: 10.26574/maedica.2019.14.3.292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798748/>

73. Koseki M, Sheu MJ, Tsai KT, Ho CH, Liu HH, Lin HJ, Lin CL, Huang CC. Eradication therapy may decrease the risk of immune thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* infection: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMC Gastroenterol.* 2023 Feb 8;23(1):36. doi: 10.1186/s12876-023-02664-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36755235/>