

ЗНАЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI* В РАЗВИТИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Шулятьева Н. В., Дроздов В. Н., Сереброва С. Ю., Стародубцев А. К., Ших Е. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

THE VALUE OF THE *H. PYLORI* INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF IRON DEFICIENCY

Shulyat'eva N.V., Drozdov V.N., Serebrova S. Yu., Starodubcev A. K., Shih E. V.

M. Sechenov first Moscow state medical University (Moscow, Russia)

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

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

Шулятьева Нина Васильевна — врач-гастроэнтеролог

Дроздов Владимир Николаевич — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Сереброва Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

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

Дроздов

Владимир Николаевич

Drozdov Vladimir N.

vndrozdov63@gmail.com

Резюме

В статье проанализированы результаты последних исследований по взаимосвязи железодефицита, железодефицитной анемии и инфекции *H. Pylori*. Приведены результаты последних эпидемиологических исследований сочетания данных заболеваний и предлагаемые теории патогенеза железодефицита при инфицированности *HP*, в том числе роли хронического воспаления, поддерживаемого *HP* в формировании анемии хронических заболеваний.

Ключевые слова: *H. Pylori*, дефицит железа, анемия

Summary

The article analyzes the results of recent studies on the relationship of iron deficiency, iron deficiency anemia and *H. Pylori* infection. The results of recent epidemiological studies of the combination of these diseases and the proposed theory of the pathogenesis of iron deficiency in infection with *HP*, including the role of chronic inflammation supported by *HP* in the formation of anemia of chronic diseases.

Key words: *H. Pylori*, iron deficiency, anemia

Железодефицитные состояния – широко распространенная патология среди населения всего земного шара. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дефицит железа (ДЖ) занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека [1]. Распространенность зависит от множества факторов: пола, возраста, экологических факторов, социально-экономических условий жизни, наличия патологических факторов. Исследования национальной базы данных первичной медико-санитарной помощи в Италии, Бельгии, Германии и Испании выявили, что ежегодные показатели заболеваемости железодефицитной анемией колеблются от 7,2 до 13,96 на 1000 человек в год. Более высокие показатели наблюдаются у женщин молодого и пожилого возраста, пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у беременных женщин и женщин с менометроррагиями в анамнезе,

а также у пациентов принимающих аспирин и/или антацидные препараты [9].

Железодефицит является не только основным этиологическим фактором анемии, но и приводит у пациента к развитию большого количества разнообразных симптомов, которые часто рассматриваются врачами проявлениями других заболеваний и синдромов. Клиническими симптомами дефицита железа могут быть:

- слабость, повышенная утомляемость, невнимательность, беспокойство, забывчивость, раздражительность;
- утренние головные боли, обмороки, головокружения;
- повышенная восприимчивость к инфекциям;
- бледность и сухость кожи, слизистых оболочек;
- трещины в углах рта, стоматит;
- ломкость ногтей и волос;

- одышка (как при физических нагрузках, так и в покое);
- нарушение пищеварения, плохой аппетит, метеоризм, понос, запор, трудности глотания;
- извращение вкуса и обоняния;

Важнейшее значение в развитии ДЖ играют различные сопутствующие патологические состояния. Железодефицитные состояния могут возникнуть вследствие недостаточного поступления железа с пищей на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта. Резкое ограничение потребления богатой железом пищи при соблюдении диеты вследствие основного гастроэнтерологического заболевания, обуславливает развитие ЖДА. Хронические заболевания печени, сопровождающиеся гипопротеинемией, приводят к снижению в крови уровня трансферрина – транспортного белка, осуществляющего перенос железа в молекулу гемоглобина. Итогом является железодефицитная анемия. Воспалительные заболевания кишечника, прежде всего, неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона, сопровождаются развитием анемии.

В последнее время все чаще в исследованиях поднимается вопрос о взаимосвязи дефицита железа и наличия инфекции. Ассоциация между инфекцией *H. Pylori* (НР) и анемией была доказана рядом предыдущих эпидемиологических исследований [3–5], что позволяет классифицировать анемию как осложнение НР инфекции [24]. По данным метаанализа отмечается слабая, но достоверная взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и анемией с объединенным OR1,15 (95% ДИ 1,00–1,32) [6]. По результатам анализа 17.191 случаев распространенность анемии составляла 5,5% (428/7,804) у больных с инфекцией *H. pylori* по сравнению с 5,2% (522/9,987) в группе с отрицательными результатами исследования на НР. Относительный риск анемии у больных с НР составлял 1,19 (OR = 1,19; 95% ДИ), так же был повышен риск развития анемии средней и тяжелой степени у больных с НР, ОР составлял 1,39 (95% Ки: 1,06, 1,54; P = 0,019) [7]. Эпидемиологические исследования у детей так же продемонстрировали взаимосвязь между инфекцией НР, снижением уровня ферритина и частотой железодефицита [8–13]. Исследования проводившиеся как в развитых [8–12], так и развивающихся странах [13] показали более низкое содержание ферритина и/или более высокую частоту железодефицита или ЖДА 25–28 у детей с положительным НР. Обзор (NHANES) показал что 32,3% случаев железодефицитной анемии (ЖДА) и 13,6% железодефицита (ЖД) в США могли быть связаны с инфекцией *H. pylori* [14], сходные результаты были получены и при изучении анемии и НР у детей в Турции [15]. Исследования включающих более чем 7000 и более чем 1800 наблюдений, показали, снижение уровня ферритина в 13,9%, и 17%, в группе пациентов инфекцией НР [11, 16]. Третье исследование включающее около 3000 человек показало, что у мужчин и женщин после менопаузы, зараженных *H. pylori*, отмечались более низкие средние уровни ферритина сыворотки, чем у больных неинфицированных НР [17].

Одним из бесспорных доказательств взаимосвязи НР и железодефицита является компенсация уровня ферритина, и даже уровня гемоглобина после эрадикации НР, без дополнительного приема препаратов железа. Опубликовано четыре метаанализа, изучавшие роль эрадикации *H. pylori* для уменьшения дефицита железа и ЖДА, и по результатам всех исследований – эрадикация НР увеличивает уровень ферритина и является эффективным для купирования железодефицита и ЖДА [18–21]. Кроме того, больные с дефицитом железа, у которых есть инфекция *H. Pylori* плохо отвечают на пероральный прием препаратов железа до эрадикации НР. [22–24]. Эта гипотеза была подтвержденная исследованием, показывающим ухудшенное поглощение железа после приема внутрь при наличии НР и возвращении к нормальному всасыванию железа после эрадикации [25,26].

Существует несколько возможных патогенетических механизмов развития анемии у больных с НР инфекцией.

Во-первых это непосредственно хроническая кровопотеря на фоне эрозивно-язвенных изменений слизистой желудка и 12 ПК [27], скрытые потери крови возможны, даже без классического ЖКК, за счет микропотерь при эрозивном и геморрагическом гастрите [28].

Во-вторых наличие *H. pylori* приводит к бактериальной секвестрации свободного железа, ингибируя свободное всасывание поступающего в организм железа [29,30].

В третьих микробное обсеменение желудка НР требует большого количества железа для роста бактерий и приводит к использованию железа хозяина [31]. Многие бактерии секретируют хелатные комплексы имеющие сродство к трехвалентному железу (сидерофоры) и способным поглощать железо необходимое для своей жизнедеятельности [32]. Несмотря на то, что у *H. pylori* нет идентифицированного сидерофора или его рецептора, микроорганизм синтезируют белки, содержащие трехвалентное железо [33,34], то есть непосредственно нуждается в железе.

В четвертых одной из причин развития железодефицита под влиянием НР является развитие атрофии слизистой желудка, что приводит к нарушению высвобождения и всасывания железа из продуктов питания. Развитие ЖД, обусловлено снижением кислотности желудочного сока. Кислотность желудочного сока выше 5,5 очень важна для всасывания железа, так как она обеспечивает переход железа из гемосидерина в 2-х валентном состоянии, более благоприятном для всасывания в кишечнике. Наличие НР приводит к снижению уровня витамина С. Что так же влияет на восстановление и всасывание железа в кишечник [35–38]. Кроме того, атрофический гастрит приводит к развитию витамина В12 [39]. Ряд исследований показали, что заражение *cagA-положительным* штаммом *H. pylori* увеличивает риск атрофии желудка по сравнению с *cagA-отрицательным* штаммом [40–42]. Распространение дефицита железа по результатам этих исследований не зависело от наличия *cagA-положительных* или *cagA-отрицательных* штаммы *H. Pylori*. В двух других исследованиях выполненных у детей была

продемонстрирована ассоциация между *CagA*-положительными штаммами и более низкими уровнями ферритина сыворотки [43, 44], но статистически данную связь подтвердить не удалось, и данная проблема требует дальнейшего исследования.

Пятая группа патогенетических причин развития анемии у больных инфицированных НР, связывают с развитием анемии хронического воспаления, за счет экспрессии НР синтеза провоспалительных цитокинов.

В начале этого века, открытие гепсидина стало важнейшим пунктом в изучении железodefицита. Исследования обмена железа позволили уточнить роль хронического воспаления и гепсидина в качестве основных медиаторов нарушения утилизации железа [44,45]. Гепсидин является 25 аминокислотным пептидом, богатым цистеином, с 4 дисульфидными мостиками, который синтезируется в печени. Человеческий гепсидин образуется из С терминальной части 84 аминокислотного предшественника. Впервые гепсидин был изолирован и описан Park и соавт. из мочи [46]. В дальнейшем этот пептид был выделен также и из плазмы. Пропептид гепсидина кодируется мРНК, генерируемой из 3-го экзона USF-2 гена, расположенного на хромосоме 19. Hunter и соавт. [47] установили структуру молекулы гепсидина. Название «гепсидин» происходит от места синтеза гепсидина- гепатоцитов и его антимикробной активности (-сидин) [57]. Ген активен (экспрессируется) не только в печени, но и в сердце, легких, головном мозге, спинном мозге, кишечнике, поджелудочной железе, скелетных мышцах, семенниках и макрофагах [44–52, 55, 57, 58, 59]. Гены гепсидина также были обнаружены у мышей, свиней, птиц и рыб [50]. Гепсидин обладает антибактериальной (кишечная палочка, стафилококк, эпидермальный стафилококк, Стрептококк группы В) и фунгицидной активностью (грибы рода *Candida albicans* и *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*) [57]. Основная роль гепсидина в метаболизме железа подтверждена на моделях животных и в исследованиях *in vitro* [60]. Уровень гепсидина в гепатоцитах регулируется перегрузкой железа, воспалительными сигналами, увеличенным эритропоезом, гипоксией и малокровием [48–56, 58, 59, 61, 63, 64]. Следует остановиться на экспрессии гепсидина в желудке – органе который играет определенную роль в абсорбции железа и в защите от инфекции.

Экспрессию и локализацию гепсидина в желудке изучали с помощью количественной РТ-ПЦР, иммунофлюоресценции и гибридизации *in situ*. Регуляция экспрессии гепсидина желудка анализировалась как *in vitro*, так и *in vivo*. Гепсидин экспрессируется в дне и теле желудка. Воздействие раствора трехвалентного железа *nitrotriacetate* на клетки аденокарциномы желудка (AGS) приводит

к снижению уровня гепсидина в то время как *desfergoxamine*, интерлейкина 6 и Хеликобактерной инфекции активируют его. У пациентов экспрессия гепсидина была повышена при инфицировании *H. pylori* и было нормализовалась после успешной эрадикации. Желудочный *hepcidin* локализован в париетальных клетках Гепсидин-это продукт париетальных клеток желудка секретирующих соляную кислоту и внутренний фактор Кастла может способствовать развитию язвы желудка, в том числе в условиях стресса [69]. Предположения о том, что инфекция НР вызывает хроническое воспаление и как следствие увеличенный синтез гепсидина, что и приводит к железodefициту подтвердилось результатами ряда исследований [70,71]. При этом в исследованиях было показано, уровень гепсидина и прогепсидина уменьшались после эрадикации НР [70,72,73]. Было показано, что наличие инфекции НР приводит к увеличению концентрации IL-1 β в желудке, и было обратно пропорционально уровню ферритина и гемоглобина [74]. Предполагается, что в начальной фазе инфицирования НР высокая секреция желудком IL-1 β , угнетает секрецию кислоты, что ингибирует и/или ухудшает всасывание железа. Кроме того IL1 β может участвовать в регуляции всасывания железа за счет влияния на повышение уровня гепсидина, продемонстрировано в ряде других исследований [75,76]. Было обнаружено, что воспалительные цитокины IL-1b и IL-6, но не IL-8, связаны с увеличением уровня гепсидина среди детей инфицированных НР [77]. Другие исследования наоборот не отметили увеличения прогепсидина у детей с гастритом ассоциированным с НР [78]. Так же в одном из исследований были установлены высокие концентрации лактоферрина в слизистой оболочке желудка инфицированной НР, снижающиеся после эрадикации НР у больных с ЖДА. Авторы выдвинули предположение, что секвестрация лактоферрина в слизистой оболочке желудка, может быть одним из потенциальных механизмов развития, ЖДА при инфекции НР [79].

Результаты современных исследований убедительно доказывают, что существует тесная патогенетическая взаимосвязь между инфекцией НР и риском развития ЖД и ЖДА, эти патогенетические взаимодействия нашли свое выражение и увеличение реальной распространенности ЖД и ЖДА. В настоящее время соглашения Маастрихт IV рекомендуют эрадикацию *H. Pylori* у больных с НР инфекцией и железodefицитной анемии, после исключения других этиологических факторов анемии. Однако роль НР в формировании ЖД, влияние на резистентность к терапии препаратами железа возможно требует расширения рекомендаций у больных с железodefицитом и другими вариантами анемического синдрома, что будет являться задачами новых исследований.

Литература | Reference

1. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, 87. WHO 2000, updated reprint 2003.
2. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care // Eur J Haematol. 2016; 97(6):583–593
3. Xia, W., Zhang, X., Wang, J., Sun, C. & Wu, L. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by *H. pylori* eradication. *Br J Nutr* 108, 357–362 (2012).
4. Hu, Y. et al. Study on the anemia status of Chinese urban residents in 2010–2012. *Chin J Prev Med* 50, 213–216 (2016).
5. Muhsen, K. & Cohen, D. *Helicobacter pylori* Infection and Anemia. *Am J Trop Med Hyg* 89, 398–398 (2013).
6. Muhsen, K. & Cohen, D. *Helicobacter pylori* Infection and Anemia. *Am J Trop Med Hyg* 89, 398–398 (2013).
7. Mei-Yan Xu, Bing Cao, Bao-Shi Yuan, Jian Yin1, Lan Liu & Qing-Bin Lu / Association of anaemia with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study // Scientific REPORTS |7: 13434 www.nature.com/scientific reports
8. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003; 88:178; PMID:12538339; <http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.2.178-a>
9. Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu JJ. Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to *H. pylori* acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation. *Helicobacter* 2005; 10:249–55; PMID:15904483; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2005.00317.x>
10. Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD. Endemic iron deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection among schoolaged children in Alaska. *Pediatrics* 2006; 117: e396–404; PMID:16452320; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1129>
11. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006; 163:127–34; PMID:16306309; <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj018>
12. Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between *Helicobacter pylori* infection and anemia age dependent? *Helicobacter* 2010; 15:467–72; PMID:21083753; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00793.x>
13. Afifi RAR, Ali DK, Shaheen IAM. A localized case-control study of extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children. *Indian J Pediatr* 2011; 78:418–22; PMID:21165719; <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-010-0308-6>
14. Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AMC, Rocha GA, Carvalho SD, Bittencourt PF, de Castro LP, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013; 8: e68833; PMID:23861946; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068833>
15. Soglu OD, Gökçe S, Sağlam AT, Sükücü S, Saner G. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron-deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatr Int* 2007; 49:858–63; PMID:18045286; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02444.x>
16. Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr; 96(4):1014–1018.
17. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology*. 1998 Aug; 115(2):268–274.
18. Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B, Guan Q, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Jun; 45(6):665–676.
19. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 21; 16(7):886–896.
20. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J*. 2010 May; 86(1015):272–278.
21. Zhang ZF, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang LX. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chinese medical journal*. 2010 Jul; 123(14):1924–1930.
22. Y. H. Choe, J. E. Lee, and S. K. Kim, “Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection,” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 89, no. 2, pp. 154–157, 2000.
23. T. Sugiyama, M. Tsuchida, K. Yokota, M. Shimodan, and M. Asaka, “Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in adults after eradication of *Helicobacter pylori* infection,” *Internal Medicine*, vol. 41, no. 6, pp. 491–494, 2002.
24. D. Mahalanabis, M. A. Islam, S. Shaikh et al., “Haematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection,” *British Journal of Nutrition*, vol. 94, no. 6, pp. 969–975, 2005.
25. C. Ciacci, F. Sabbatini, R. Cavallaro et al., “*Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals,” *Digestive and Liver Disease*, vol. 36, no. 7, pp. 455–460, 2004.
26. Duclaux-Loras R, Lachaux A. [*Helicobacter pylori* infection, a classic but often unrecognized cause of iron deficiency anemia in teenagers]. *Arch Pediatr* 2013;20(4):395–7.
27. Yip, R. et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency – Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 277, 1135–1139 (1997).
28. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* 1991; 150:560–1; <http://dx.doi.org/10.1007/BF02072207>
29. Rockey, D. C. & Cello, J. P. Evaluation of the Gastrointestinal-Tract in Patients with Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 329, 1691–1695 (1993).
30. Mubarak, N., Gasim, G. I., Khalafalla, K. E., Ali, N. I. & Adam, I. *Helicobacter pylori*, anemia, iron deficiency and thrombocytopenia among pregnant women at Khartoum, Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 108, 380–384 (2014).
31. Otto, B. R., Verweijvanvught, A. M. J. J. & Maclaren, D. M. Transferrins and Heme-Compounds as Iron Sources for Pathogenic Bacteria. *Critical Reviews in Microbiology* 18, 217–233 (1992).

32. Andrews SC, Robinson AK, Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev.* 2003; 27: 215±237.
33. Choe YH, Hwang TS, Kim HJ, Shin SH, Song SU, Choi MS. A possible relation of the *Helicobacter pylori* pfr gene to iron deficiency anemia? *Helicobacter.* 2001; 6: 55±59.
34. Jeon BH, Oh YJ, Lee NG, Choe YH. Polymorphism of the *Helicobacter pylori* feoB gene in Korea: a possible relation with iron-deficiency anemia? *Helicobacter.* 2004; 9: 330±334. <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00239.x>
35. Muhsen K, Barak M, Shifnaidel L, Nir A, Bassal R, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection is associated with low serum ferritin levels in Israeli Arab children: a seroepidemiologic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 262–264.
36. Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, Delle Fave G. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496–501.
37. Choi JW. Serum-soluble transferrin receptor concentrations in *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia. *Ann Hematol* 2006; 85: 735–737.
38. Bini EJ. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged? *Am J Med* 2001; 111: 495–497.
39. Kaptan K, Beyan C, Ugur U, et al. *Helicobacter pylori* – it is a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160:1349–53.
40. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Dec 6; 87(23):1777–1780.
41. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2009 Sep 8; 282(1):1–8.
42. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. *Gut.* 2008 Jun; 57(6):734–739.
43. Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, et al. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Mar; 52(3):326–332.
44. Muhsen K, Barak M, Shifnaidel L, Nir A, Bassal R, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection is associated with low serum ferritin levels in Israeli Arab children: a seroepidemiologic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Aug; 49(2):262–264.
45. Prentice A M Clinical Implications of New Insights into Hcpidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism *Ann Nutr Metab.* 2017;71 Suppl 3:40–48. doi:10.1159/000480743. Epub 2017 Dec 22.
46. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):16–30. doi: 10.1007/s12185-017-2373-3. Epub 2017 Dec 1.
47. Park C.H., Valore E. V., Waring A. J. et al. Hcpidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.*2001; 276: 7806–7810.
48. Hunter H.N., Fulton D.B., Vogel H.J. The solution structure of human hcpidin, a antibacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37597–37603.
49. Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, Tsuchida H, Tomosugi N, Matsuo K, Uchiyama T. Serum hcpidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2008; 93: 1550-1554.
50. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hcpidin expression. *Biometals.* 2009; 22: 77-87.
51. Guo P, Cui R, Chang YZ, Wu WS, Qian ZM, Yoshida K, Qiao YT, Takeda S, Duan XL. Hcpidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice. *Peptides.* 2009; 30: 262-266.
52. Hoppe M, Lönnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberg P A, Rödger S, Hulthén L. Hcpidin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem.* 2009; 20: 11-16.
53. Bansal SS, Halket JM, Bomford A, Simpson RJ, Vasavda N, Thein SL, Hider RC. Quantitation of hcpidin in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2009; 384: 245-253.
54. Fleming RE. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hcpidin. *J Mol Med.* 2008; 86: 491- 494.
55. Oliveras-Verge's A, Espel-Masferrer E. Elevated basal hcpidin levels in the liver may inhibit the development of malaria infection: Another piece towards solving the malaria puzzle? *Med Hypotheses.* 2008; 70: 630-634.
56. Christiansen H, Saile B, Hermann RM, Rave-Fränk M, Hille A, Schmidberger H, Hess CF, Ramadori G. *Cancer Res Clin Oncol.* 2007; 133: 297-304.
57. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M: Hcpidin, an acute-phase protein and a marker of inflammation in kidney transplant recipients with and without coronary artery disease. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2895-2898.
58. Politou M, Papanikolaou G: Hcpidin: A key iron regulator involved in the pathogenesis of anaemia of chronic disease. *Haema.* 2004; 7: 165-174.
59. Swinkels DW, Drenth JPH. Hcpidin in the management of patients with mild non-hemochromatotic iron overload: Fact or fiction? *J Hepatol.* 2008; 49: 680-685.
60. Ruivard M, Lainé F, Ganz T, Olbina G, Westerman M, Nemeth E, Rambeau M, Mazur A, Gerbaud L, Tournilhac V, Abergel A, Philippe P, Deugnier Y, Coudray C. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hcpidin. *J Hepatol.* 2009; 50: 1219-1225.
61. Camaschella C, Silvestri L. New and old players in the hcpidin pathway. *Haematologica.* 2008; 93:1441-1444.
62. Swinkels DW, Wetzels JFM. Hcpidin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 2450-2453.
63. Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, Iwasa M, Kobayashi Y, Hayashi H, Kaito M, Takei Y. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hcpidin secretion. *J Hepatol.* 2008; 49: 702-710.
64. Oğuz A, Uzumlulu M, Hekim N. Hcpidin is not a marker of chronic inflammation in atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006; 6: 239-242.
65. Arruda SF, de Almeida Siqueira EM, de Valência FF. Vitamin A deficiency increases hcpidin expression and oxidative stress in rat. *Nutrition.* 2009; 25: 472-478.
66. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hcpidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.* 2008; 93: 90-97.
67. Chiang TH, Chiu SY, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Liu CY, Chou CK, Chiu HM, Shun CT, Wu MS, Lin JT, Lee YC, Chen TH, Lin MW Serum Pepsinogen as a Predictor for Gastric Cancer Death: A 16-Year Community-based

- Cohort Study. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Jan 23. doi: 10.1097/MCG.0000000000000992.
67. Burns M, Amaya A, Bodi C, Ge Z, Bakthavatchalu V, Ennis K, Wang TC, Georgieff M, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and low dietary iron alter behavior, induce iron deficiency anemia, and modulate hippocampal gene expression in female C57BL/6 mice. 2017 Mar 29;12(3): e0173108. doi: 10.1371/journal.pone.0173108. eCollection 2017.
 68. Siddique O, Ovalle A, Siddique AS, Moss SF. Helicobacter Pylori Infection: an Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. *Am J Med.* 2018 Jan 15. pii: S0002-9343(18)30013-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.024.
 69. Schwarz PI, Kübler JA, Strnad P, Müller K, Barth TF, Gerloff A, Feick P, Peyssonnaud C, Vaulont S, Adler G, Kulaksiz H. HePCidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2012 Feb;61(2):193-201. doi: 10.1136/gut.2011.241208. Epub 2011 Jul 13.
 70. Lee SY, Song EY, Yun YM, Yoon SY, Cho YH, Kim SY, et al. Serum prohepcidin levels in *Helicobacter pylori* infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med* 2010;25: 195e200.
 71. Azab SF, Esh AM. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori* infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013;92:1477e83.
 72. Sato Y, Yoneyama O, Azumaya M, Takeuchi M, Sasaki SY, Yokoyama J, et al. The relationship between iron deficiency inpatients with *Helicobacter pylori*-infected nodular gastritis and the serum prohepcidin level. *Helicobacter* 2015;20:11e8.
 73. Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. The role of prohepcidin in anemia due to *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:425e31.
 74. Queiroz DMM, Rocha AMC, Melo FF, Rocha GA, Teixeira KN, Carvalho SD, Bittencourt PF, Castro LP, Crabtree JE. Increased gastric IL-1 β concentration and iron deficiency parameters in *H. pylori* infected children. *PLoS One* 2013; 8: e57420; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057420>
 75. Inamura J, Ikuta K, Jimbo J, Shindo M, Sato K, Torimoto Y, Kohgo Y. Upregulation of hepcidin by interleukin-1 β in human hepatoma cell lines. *Hepatol Res* 2005; 33:198-205; <http://dx.doi.org/10.1016/j.hepres.2005.08.005>
 76. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:1906-10; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0409808102>
 77. Szu-Ta Chen, Yen-Hsuan Ni, Chuan-Chun Li, Shing-Hwa Liu / HePCidin correlates with interleukin-1 β and interleukin-6 but not iron deficiency in children with *Helicobacter pylori* infection *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol. 25, No. 2, June 2010; p. 195-200
 78. Emiralioglu N, Yenicesu I, Sari S, Egritas O, Poyraz A, Pasoglu OT, et al. An insight into the relationships between prohepcidin, iron deficiency anemia, and interleukin-6 values in pediatric *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Pediatr* 2015;174:903e10.
 79. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, Gabazza EC. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:980-5; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03098.x>