

„Zakażenie *Helicobacter pylori* jako przyczyna niedokrwistości z niedoboru żelaza”

lek.med.Iwona Sakowska-Maliszewska
Poradnia Gastroenterologiczna dla Dzieci
Centrum Pediatrii w Sosnowcu

Napisanie o jednym tylko aspekcie w przebiegu zakażenia bakterią powszechną w obecnej cywilizacji nie może być wyrwane z kontekstu całego zjawiska, warto przypomnieć nieco więcej wiadomości o *Helicobacter pylori*. Jest to także potrzebne, by zrozumieć podstawy patomechaniczne niedokrwistości i wykorzystać przesłanki praktyczne zawarte w artykule.

Historia

Mało mówi się o tym, że pierwsze doniesienia o wykryciu pewnej patogennej dla żołądka bakterii sięgają drugiej połowy XIX wieku, jak i o tym, że spiralną bakterię w osadzie żołądka człowieka opisał w 1899 r. polski uczoney Walery Jaworski z Uniwersytetu Jagiellońskiego. To właśnie on sugerował, że drobnoustrój może mieć związek z chorobami żołądka. Wielka szkoda, że wiedza ta na długie lata została niedoceniona. Tym bardziej zaskakuje, że kiedy w 1983 r. australijscy badacze Barry J. Marshall i Robin J. Warren ponownie ogłosili patogenną rolę *Helicobacter pylori* w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy ich głos został uznany jedynie za „propozycję” kolejnej, innej hipotezy obok królującej wówczas zasady Schwarza „nie ma wrzodu bez kwasu” pochodzącej z 1910 r. Dopiero w 2005 r. australijscy uczeni zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za wyjaśnienie sprawczej roli zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* (do 1989 r. nazywaną *Campylobacter pylori*) w powstawaniu wrzodów trawiennych żołądka i dwunastnicy. Teraz jest już powszechnie uznane, że przypisanie *H.pylori* roli ważącej w rozwoju zapalenia błony śluzowej stanowi przełom w badaniach nad patogenezą wrzodu trawiennego, ale i w całej koncepcji mechanizmów regulujących wydzielanie żołądkowe i odporność błony śluzowej na czynniki uszkodzające. Wiadomo, że infekcja *H.pylori* jest przyczyną zmian zapalnych błony śluzowej, którym towarzyszą jej uszkodzenie i zagrożenie rozwojem wrzodu trawiennego, szczególnie dwunastnicy, a nawet raka żołądka.

Czynniki obronne

Kilka słów o czynnikach chroniących błonę śluzową żołądka i dwunastnicy przed agresorami. Utrzymuje ona swoją integralność dzięki przednabłonkowym, nabłonkowym i podnabłonkowym mechanizmom ochronnym. Głównym elementem bariery przednabłonkowej jest gęsty, lepki śluz z przylegającą do nabłonka warstwą nieruchomą. Do tej warstwy wydzielane są aniony HCO_3^- neutralizując wnikające od światła żołądka jony H^+ . Do śluzu wydzielane są też defensyny o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym. Druga linia ochrony to komórki nabłonka połączone ścisłymi złączami, utrudniającymi transport międzykomórkowy. Komórki nabłonka utrzymują także przezśluzówkową różnicę potencjału elektrycznego w żołądku, co stanowi istotny element obrony, a co znika lub zmniejsza się w przypadku uszkodzenia bariery śluzówkowej. Ostatnim, trzecim czynnikiem protekcyjnym – podnabłonkowym - jest sprawny, śluzówkowy przepływ krwi, niezbędny do zaopatrywania w tlen i środki odżywcze komórki błony śluzowej i usuwania substancji toksycznych wchłoniętych w żołądku. Mimo, że organizm wytworzył precyzyjny system obronny, to nadmierna agresja H^+ -pepsyna lub zaburzenie działania śluzu przy infekcji *H.pylori* kończy się zapaleniem, nadżerką lub wrzodem trawiennym.

Helicobacter pylori - adaptacja

Dokładny opis mechanizmów działania *H.pylori* na błonę śluzową wykracza poza ramy tego artykułu, ale konieczne jest skrótove podkreślenie, dlaczego upodobała sobie żołądek. *Helicobacter pylori* jest Gram-ujemną pałeczką zagiętą w kształcie litery S uzbrojoną w 4-7 wici na jednym biegunie usprawniającymi jej poruszanie się w śluzie żołądkowym. Dodatkowo adhezyny na powierzchni bakterii wiążą je z receptorami komórek nabłonka

W mikroaerofilnym środowisku, pod przyścienną warstwą śluzu żołądkowego czuje się znakomicie, bo jest przystosowana do niesprzyjających warunków jak mała prężność O_2 i niskie pH. Zwiększa wtedy aktywność swojej cytoplazmatycznej ureazy, która rozkłada mocznik z soku żołądkowego na dwutlenek węgla i zasadowy amoniak, a ten neutralizuje otoczenie chroniąc ją przed uszkodzeniem. Amoniak uszkadza też komórki nabłonka bezpośrednio oraz hamuje syntezę DNA i proliferację komórek upośledzając reakcje naprawcze nabłonka. Dzięki wszystkim tym umiejętnościom *H.pylori* jest zdolna skolonizować żołądek na wiele lat, a nawet na całe życie gospodarza.

Ze względu na duży chromosom zawierający ponad 1400 genów, *H.pylori* wykazuje dużą zmienność genetyczną wynikającą z przekazywania cząsteczek DNA z jednej na drugą bakterię. Są szczepy *H.pylori* produkujące cytotoksyny i te są bardziej chorobotwórcze, izolowane częściej od chorych z wrzodem trawiennym lub rakiem. Są też szczepy niewytwarzające cytotoksyn znajdujące na przykład u chorych z przewlekłym zapaleniem.

Najbardziej toksyczne cytotoksyny to cytotoksyna VacA wywołująca wakuolizację i CagA uszkadzająca komórki nabłonka m.in. przez uwalnianie w nich prozapalnych cytokin IL-8, IL-1 β , TNF- α i innych.

Zapalenie

W wyniku kolonizacji *H.pylori* w żołądku zawsze rozwija się w nim zapalenie. Infekcja dotycząca tylko części odźwiernikowej żołądka prowadzi do spadku wydzielania somatostatyny i w przebiegu różnych mechanizmów – do wzrostu uwalniania gastryny, co w konsekwencji daje wzrost wydzielania HCl i pepsyny – czynników ulcerogennych. Dodatkowo u chorych z infekcją *H.pylori* zmniejsza się wydzielanie HCO_3^- w dwunastnicy co pogłębia kryzys obronny. Jest to sytuacja kliniczna, w której dochodzi do zakwaszenia treści dwunastniczej, powstawania wrzodów jak i metaplastji żołądkowej w dwunastnicy i wtórnego zasiedlenia *H.pylori*. Jeśli jednak zakażenie *H.pylori* obejmie także trzon żołądka, doprowadzi to do zmian zanikowych błony śluzowej, co znacznie zmniejsza wydzielanie, uszkadza barierę ochronną i w konsekwencji daje wrzód trawienny w żołądku. Zapalenie zanikowe może paradoksalnie doprowadzić do całkowitej eliminacji patogenu.

Patogeneza choroby wrzodowej jest oczywiście wieloczynnikowa, jedynie u 15% osób zakażonych dochodzi do niej, ale w tym artykule skupiamy się głównie na roli *H.pylori*.

W zależności od umiejętności immunologicznych organizmu przy zakażeniu powstają przeciwciała przeciwko *H.pylori* i jego cytotoksynom. Nie są one w stanie wyeliminować zakażenia, są nam natomiast pomocne w badaniach diagnostycznych.

Epidemiologia

Zakażenie *H.pylori* szerzy się drogą kontaktów międzyludzkich. Głównym rezerwuarem wydaje się być człowiek. Wiadomo, że dzieci najczęściej zakażają się od swoich rodziców między 3 a 5 rż. Przypuszcza się, że bakteria jest przenoszona za pomocą śliny. Drobnoustrój jest wydalany z kałem i może w formie koloidalno-przetrwalnikowej przebywać w wodzie, stąd hipoteza, że może to być droga zakażenia w krajach o niskim poziomie higieny. Rzeczywiście w krajach rozwijających się zakażenie dotyczy niemal wszystkich osób dorosłych, w krajach rozwiniętych wynosi ok.20% poniżej 40rż i ok. 50% powyżej 60rż.

W Polsce określa się stopień zakażenia na ok.60% powyżej 20rż. i na ok. 30% w grupie dzieci i młodzieży do 18 rż. Prace zespołu prof. Konturka wskazują na duży odsetek zakażonych wśród górali mających bezpośredni kontakt z owcami. U owiec stwierdza się w żołądku *Helicobacter*, ale nie jest pewne, czy jest to *H.pylori* i czy stanowią one magazyn bakterii przenoszonych na człowieka.

Przebieg kliniczny

Przebieg kliniczny zakażenia *H.pylori* zależy głównie od patogenności szczepu bakteryjnego, ale także od wspomnianej zdolności do odpowiedzi immunologicznej i predyspozycji genetycznych gospodarza. W 80-90% przypadków zakażenie przebiega bezobjawowo. Brak jest objawów patognomicznych dla zakażenia tą bakterią, ale zwykle dotyczą one przewodu pokarmowego. Najczęściej infekcja prowadzi do przewlekłego aktywnego zapalenia błony śluzowej żołądka. U 10-15% wywołuje chorobę wrzodową, co u 0,1% daje ryzyko rozwinięcia nowotworu żołądka pod postacią adenocarcinoma lub lymphoma. Pacjenci skarżą się na ból w nad- lub śródbrzuszu, nudności i wymioty, odbijania, wzdęcia, utratę apetytu, zaburzenia w oddawaniu stolca.

Istnieją także doniesienia o możliwym wpływie zakażenia *H.pylori* na rozwój chorób niezwiązanych z przewodem pokarmowym (idiopatyczna przewlekła pokrzywka, trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry, łysienie plackowate, sklerodermię, zespół Sjögrena czy niedobór masy ciała i wzrostu), jak i dolegliwości, których lokalizacja znajduje się poza przewodem pokarmowym. W piśmiennictwie można znaleźć szereg doniesień na temat związku przyczynowo-skutkowego zakażenia *H.pylori* z chorobami z autoagresji jak autoimmunologiczna trombocytopenia, czy zapalenie tarczycy typu Hashimoto, ale powiązania te są niejasne i nie w pełni przekonujące. Natomiast istnieje coraz więcej artykułów o niedokrwistości z niedoboru żelaza jako jedynym objawie klinicznym zakażenia.

Niedokrwistość

Do niedokrwistości z niedoboru żelaza prowadzi wiele przyczyn. Jest on jednym z najczęstszych deficytów żywieniowych u ludzi. Pomijając jednak niedobór żelaza w diecie i rzadkie choroby jak talasemia czy zatrucie ołowiem, najważniejsze w rozważaniach różnicowych jest upośledzone wchłanianie żelaza w ustroju lub nadmierna jego utrata oraz przewlekły infekcyjny stan zapalny.

W skojarzeniu z *Helicobacter pylori* opisuje się niedokrwistość z niedoboru żelaza wtórną do krwawienia z przewodu pokarmowego przy przewlekłym aktywnym krwotocznym zapaleniu błony śluzowej, ale też przy przewlekłym aktywnym zapaleniu bez komponenty krwotocznej lub przy nieaktywnym zapaleniu błony śluzowej żołądka. W tej analizie bierzemy więc pod uwagę takie postaci zakażenia *H.pylori*, które mogą przebiegać podstępnie, kiedy u pacjent obserwuje się osłabienie, bladość, bez gastrologicznej manifestacji klinicznej. W diagnostyce różnicowej rozważamy wszystkie inne przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego jak występowanie uchyłku Meckela, uszkodzenia błony śluzowej, polipy, naczyniaki, a także zakażenia pasożytnicze, czy stosowanie leków hamujących agregację płytek.

Inną grupę stanowią pacjenci, u których stwierdza się oporną na leczenie niedokrwistość syderopeniczną, przeprowadzona u nich diagnostyka wyklucza krwawienie, a jedynym uchwytnym odchyleniem w badaniu endoskopowym jest infekcja *H.pylori*. By mieć przekonanie o konieczności podjęcia terapii eradykacyjnej jako przyczynowego leczenia niedokrwistości przeanalizujemy patomechanizm tego zjawiska.

Żelazo

Żelazo dla *H.pylori*, tak jak dla wielu bakterii stanowi ważny czynnik wzrostowy. Do organizmu człowieka dostarczanych jest przeciętnie ok.10-15 mg żelaza na dzień w postaci

hemowej i niehemowej. Cząsteczki hemu przechodzą do dwunastnicy i górnej części jelita czczego, skąd dostają się do enterocytów. Hem przenika w całości do enterocyta na zasadzie endocytozy, natomiast żelazo nieorganiczne wymaga błonowego białka receptorowego umieszczonego na szczycie enterocyta. Najlepiej wchłaniana jest postać żelaza dwuwartościowego, która jest znacznie lepiej absorbowana od trójwartościowej. Jony trójwartościowe wymagają niskiego pH w żołądku, by ulec redukcji do dwuwartościowych. Wewnątrz enterocyta jest wiele białek pełniących rolę wiążącą i transportującą żelazo do części przypośredniej enterocyta. Najważniejsza jest apoferrytyna, która łącząc żelazo tworzy ferrytynę. Żelazo odłącza się od białka przy błonie przypośredniej, przekracza ją i przedostaje się do osocza, gdzie łączy się z transferyną.

Żelazo – H.pylori - niedokrwistość

H.pylori bytując w górnym odcinku przewodu pokarmowego ubogim w jony żelaza, wykształciła mechanizmy przyswajania go konkurując z organizmem gospodarza. Wykazano, że niedobór żelaza w diecie wyzwała u H.pylori ekspresję pewnych białek błonowych (IROMPs-*iron-repressible outer membrane proteins*) uczestniczących w wychwycie i wiązaniu żelaza. Są doniesienia, że H.pylori może pozyskiwać żelazo wykorzystując ludzką laktoferrynę poprzez produkcję białek ją wiążących (Lbp-*Lactoferrin-binding protein*). Lbp jak i IROMP są produkowane przez bakterię tylko w środowisku z ograniczoną zawartością żelaza. Wykazano, że mała ilość żelaza w środowisku bytowania H.pylori jest ważnym sygnałem dla bakterii do regulacji ekspresji szeregu genów, w tym do znaczącego wzrostu transkrypcji genów kodujących takie czynniki wirulencji jak VacA i Fur (Ferrum uptake regulator).

Pośrednim dowodem na zużywanie Fe^{++} mogą być przeprowadzone w populacji osób dorosłych badania oceniające poziom ferrytyny w surowicy, które wykazały znamienne niższe jej wartości w grupie osób z podwyższonym poziomem przeciwciał w klasie IgG przeciwko H.pylori.

Jeśli istnieje potrzeba różnicowania, czy niedokrwistość niedobarwliwa jest spowodowana przewlekłym stanem zapalnym czy faktycznym niedoborem żelaza to markerem różnicującym może być stężenie osoczowych receptorów transferyny (sTfR-serum transferrin receptor), które w przeciwieństwie do poziomu ferrytyny i transferyny nie narasta w ostrej fazie.

W polskich badaniach przeprowadzonych przez Mierzwę i wsp. w grupie dzieci i młodzieży, u 75% z zakażeniem i tylko u 33% bez zakażenia wykazano podwyższone stężenie sTfR przy prawidłowych wartościach hemoglobiny, co przemawiało za ukrytym niedoborem żelaza. Badania populacyjne wśród dorosłych Duńczyków wykazały częstsze występowanie H.pylori u osób z niedoborem żelaza i niższym poziomem ferrytyny w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zakażenie manifestujące się klinicznie tylko anemią niedobarwliwą jest uważane za formę pasożytnictwa, szczególnie, gdy dotyczy szczepów VacA ujemnych, więc mniej zjadliwych, nie dających istotnych zmian zapalnych. Ten rodzaj zakażenia zubaża organizm gospodarza na zasadzie konkurencji o jony żelaza. Jak wspomniano w warunkach fizjologicznych żelazo wchłania się w dwunastnicy i proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Kiedy podajemy żelazo w intencji leczenia niedokrwistości, zamiast uzyskać faktyczne uzupełnienie niedoborów, odżywiamy bakterie w żołądku przyczyniając się do ich namnażania. Powstaje typowe błędne koło patogenetyczne i lecznicze.

Kolejnym mechanizmem sprzyjającym niedokrwistości jest rozwijająca się w przebiegu zakażenia hypochlorhydria. Czynnikiem usposabiającym do wchłaniania żelaza jest

środowisko kwaśne, a spadek wytwarzania HCl ma miejsce w zanikowych zapaleniach żołądka, w których dochodzi do ubytku komórek okładzinowych.

Rola fizjologiczna komórek okładzinowych sprowadza się do produkcji kwasu węglowego w ich cytoplazmie z CO₂ i H₂O pod wpływem anhidrazy węglanowej (enzymu komórek okładzinowych), który dysocjuje do H⁺ i HCO⁻. Jon H⁺ jest pompowany przez śród błonową ATP-azę do światła gruczołu, zaś anion węglanowy jest usuwany poza komórkę do naczyń włosowatych. Do światła gruczołu są również czynnie pompowane jony chlorkowe, gdzie powstaje kwas solny.

Komórki okładzinowe wydzielają także mukoproteinę – wewnętrzny czynnik Castle'a (*intrinsic factor-IF*). Czynnik ten tworzy w świetle żołądka odporny na trawienie kompleks z witaminą B₁₂, który jest niezbędny do wchłaniania witaminy B₁₂ w jelicie krętym. Witamina ta zaś jest potrzebna do prawidłowego przebiegu erytropoezy.

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości złośliwej (niedokrwistość Addisona-Biermera) jest zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka zajmujące głównie trzon narządu. Chorobie tej często towarzyszą zaburzenia autoimmunologiczne, jak obecność w surowicy i w soku żołądkowym autoprzeciwciał skierowanych przeciwko komórkom okładzinowym i czynnikowi wewnętrznemu. W przebiegu infekcji H. pylori także opisano autoprzeciwciała reagujące z tkankami żołądka. Rozpoznają one epitopy na nabłonku dołączków żołądkowych oraz komórkach okładzinowych, a w szczególności na kanalikach, które są miejscem wysokiej ekspresji H⁺/K⁺ ATP-azy. Istnieją hipotezy, iż na tworzenie autoprzeciwciał w przebiegu infekcji H. pylori ma wpływ zjawisko mimikry między lipopolisacharydami H. pylori a antygenami grupowymi krwi Lewis Y i X obecnymi na komórkach nabłonkowych w żołądku, prezentowanymi na podjednostce beta H⁺/K⁺ ATP-azy. Uważa się, że wśród osób zakażonych H. pylori ponad 30% ma autoprzeciwciała przeciw H⁺/K⁺ ATP-azie. Uszkodzenie komórek okładzinowych przez proces zapalny prowadzi do zahamowania wydzielania kwasu solnego i upośledzenia wydzielania czynnika wewnętrznego, co w konsekwencji daje niedokrwistość z niedoboru żelaza i z niedoboru witaminy B₁₂. Jeśli przyczyną zaniku jest proces autoimmunologiczny staje się on nieodwracalny, w przypadku, gdy zanik jest wywołany zakażeniem H. pylori może się on cofnąć.

U chorych na zaawansowane autoimmunologiczne zapalenie żołądka (AIG) lub niedokrwistość złośliwą, rzadziej niż w populacji ogólnej, stwierdza się kolonizację błony śluzowej przez H. pylori. Jak już wspomniano wcześniej zanik przy zaawansowanym AIG stwarza dla H. pylori niekorzystne środowisko i wtedy patogen może zostać wyeliminowany. Dane te nie wykluczają jednak całkowicie możliwości inicjującej roli H. pylori w tej chorobie, trwającej dziesięciolecia, aż do stadium zaawansowanego. Zanim jednak dojdzie do takiego obrazu klinicznego należy brać pod uwagę, że 20-27% pacjentów z niewyjaśnioną niedokrwistością ma autoimmunologiczne zapalenie żołądka, a u połowy z nich stwierdza się aktywne zakażenie H. pylori

Potwierdzenie tych teoretycznych rozważań zostało opublikowane w *World Journal of Gastroenterology* w lutym 2010 na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Qu i wsp., która wykazała związek między infekcją H. pylori a anemią z niedoboru żelaza oraz poprawę, choć nieznamioną, we wzroście hemoglobiny i ferrytyny po eradykacji bakterii. W komentarzu do innej, świeżej metaanalizy Wenzhen i wsp. podkreślają, że eradykacja H. pylori daje dobry efekt szczególnie u chorych ze średnią i poważną anemią. Shiotani powstrzymuje jednoznaczne wnioski wskazując, że jest jednak wiele przypadków braku poprawy stopnia anemii u pacjentów leczonych terapią przeciw odkrytej u nich H. pylori.

Tak więc w diagnostyce anemii po wykluczeniu najczęstszych jej przyczyn należy włączyć do algorytmu postępowania także poszukiwanie zakażenia *Helicobacter pylori*.

Diagnostyka H.pylori

Do badania infekcji H.pylori służą próby bezpośrednio wymagające pobrania wycinka błony śluzowej w trakcie endoskopii lub badania antygenu H.pylori w kale i pośrednie oparte na serologii lub teście oddechowym z użyciem mocznika znakowanego izotopem ¹³C. Pobranie wycinka służy badaniu histologicznemu i hodowli bakteriologicznej, badaniu metodą PCR (badanie fragmentu DNA bakterii w biopatach), a najczęściej szybkiemu testowi urazowemu. Badanie antygenów H.pylori w stolcu jest badaniem nieinwazyjnym, co jest ważne w diagnozowaniu dzieci, ma wysoką czułość i swoistość (odpowiednio ok. 70% i ponad 90%) i co najważniejsze jest coraz lepiej osiągalne. W pośredniej metodzie serologicznej wykrywa się przeciwciała IgG anti-H.pylori i anti-CagA w surowicy. Test oddechowy polega na wykrywaniu CO₂ znakowanego ¹³C w próbce powietrza wydechowego pobranego przed połknięciem i 15-30min po połknięciu dawki mocznika, rozkładanego w żołądku przez ureazę produkowaną przez H.pylori. Test ten wykrywa aktualną aktywność H.pylori, ma najwyższą czułość i swoistość (95% i ok..85%), ale jest niestety testem nietanym i słabo dostępnym.

Eradykacja

Zalecenia dotyczące leczenia H.pylori zamieszczone w wytycznych Maastricht III obejmują obecnie, po ostatniej modyfikacji, także niewyjaśnioną niedokrwistość z niedoboru żelaza jako jednoznaczne wskazanie do eradykacji. Terapią z wyboru jako I rzutu jest zastosowanie trzech leków: inhibitora pompy protonowej (IPP) i dwóch z trzech antybiotyków: amoksycyliny (2 x 1g), klarytromycyny (2 x 500mg) i/lub metronidazolu (2 x 500mg) przez 7 dni. W przypadku nieskuteczności pierwszej terapii leczeniem drugiego rzutu jest zestaw 4 leków stosowanych przez 7-10 dni: soli bizmutu, IPP, tetracykliny (4 x 500mg) i metronidazolu (3 x 500mg). W wytycznych z Maastricht dopuszczono wydłużenie leczenia antybiotykami do 14 dni oraz zastosowanie schematu 4-lekowego jako I rzutu. Wśród nowych zaproponowanych sposobów leczenia jest 10 dniowa terapia sekwencyjna polegająca na stosowaniu najpierw IPP z amoksycyliną (2 x 1g) przez 5 dni, a następnie IPP, klarytromycyny (2 x 500mg) i tynidazolu (2 x 500mg) przez kolejne 5 dni.

Podsumowanie

Kiedy podejmujemy diagnostykę niedokrwistości z niedoboru żelaza, szczególnie w przypadkach nie poddających się leczeniu, wskazujących na brak efektu przy długotrwałej suplementacji preparatami żelaza, musimy brać pod uwagę zakażenie H.pylori. Infekcja przebiegająca bez objawów ze strony przewodu pokarmowego może być jedyną izolowaną przyczyną anemii.

H.pylori może wywołać niedokrwistość sideropeniczną w trojaki sposób. Po pierwsze w wyniku hipochlorhydrii i zaburzenia wchłaniania żelaza. Po drugie poprzez zużycie tego pierwiastka przez H.pylori na zasadzie pasożytniczej konkurencji. Po trzecie zapalenie żołądka w przebiegu zakażenia może stanowić ognisko sekwestracji żelaza.

Świadomość mechanizmów patogenetycznych i procesów prowadzących od zakażenia H.pylori do powikłań także pod postacią niedokrwistości z niedoboru żelaza są wystarczającymi argumentami za podjęciem terapii eradykacyjnej.

Piśmiennictwo:

1. Czerwionka-Szaflarska M, Zielińska-Duda H. Zakażenie *Helicobacter pylori* przyczyną niedokrwistości z niedoboru żelaza u dzieci i młodzieży. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (1): 1-4.
2. Maciorkowska E, Kaczmarski M, Kondej-Muszyńska K, Franus J. Niedokrwistość z niedoboru żelaza w przebiegu zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* u dzieci. *Acta Haematologica Polonica* 2002; 33: 123-130.
3. Maciorkowska E, Kaczmarski M, Kondej-Muszyńska K, Kemon A, Roszko I, Cieśla J, Zielińska A. Przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym u zakażonych *Helicobacter pylori* z zapaleniem błony śluzowej żołądka. *Nowa Peditria* 2003; 1: 4-8
4. Bartnik W. Kliniczne aspekty zakażenia *Helicobacter pylori*. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2008; 118 (7-8): 1-4.
5. Konturek S. *Gastroenterologia i Hepatologia Kliniczna. Choroby żołądka i dwunastnicy.* 2006; 73-154.
6. Mierzwa G, Augustyńska B, Czerwionka-Szaflarska M. Stan gospodarki żelazem ze szczególnym uwzględnieniem osoczowych receptorów transferyny u dzieci i młodzieży przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i współistniejącym zakażeniem *Helicobacter pylori* lub bez zakażenia. *Pol Merkuriusz Lek.* 2006; 21: 235-238.
7. Bała G, Zielińska-Duda H, Czerwionka-Szaflarska M. Zakażenie *Helicobacter pylori* przyczyną niedokrwistości niedobarwliwej odpornej na leczenie obserwacje własne. *Med. Wieku Rozw.* 2006; 10: 511-517.
8. Cardamone M, Alex G, Harari MD, Moss WP, Olivier MR. Severe iron-deficiency anaemia in adolescents: consider *Helicobacter pylori* infection. *J Paediatr Child Health* 2008; 44 (11): 647-650.
9. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, Sun X, Rong L, Zhong L, Sun DY, Lin H, Cai MC, Hu B, Wu LM, Jiang YB, Yan WL. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (7): 886-896.
10. Kostaki M, Fesatou S, Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (3): 177-179.
11. Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, Lijuan Y. Iron deficiency anaemia in *Helicobacter pylori* infection: metaanalysis of randomized controlled trials. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45 (6): 665-676.
12. Hershko C, Ronson A. Iron deficiency, *Helicobacter* infection and gastritis. *Acta Haematol.* 2009; 122 (2-3): 97-102.
13. Shiotani A, Kamada T, Imamura H, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. *Helicobacter pylori* infection and extra-digestive disease-idiopathic thrombocytopenic purpura and iron deficiency anemia-review. *Rinsho Byori.* 2009; 57 (9): 870-875.
14. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anaemia: emerging role of celiac disease, *Helicobacter pylori* and autoimmune gastritis. *Semin Hematol.* 2009; 46 (4): 339-350.
15. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56 (6): 772-781.
16. Ignys I, Klinecicz B, Malewski W, Cichy W. Nieinwazyjny test wykrywania infekcji *Helicobacter pylori* u dzieci – wartość diagnostyczna wykrywania antygeny *Helicobacter pylori* w kale. *Ped Wsp Gastroenterol Hepat Żywnienie Dziecka.* 2006; 8 (6): 234-236.

17. Toporowska-Kowalska E, Wąsowska-Królikowska K, Kurnatowski M, Gębora-Kowalska B. Wartość kliniczna testów nieinwazyjnych (antygen w kale – HpSA, mocznikowy test oddechowy – UBT), w ocenie zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci. *Ped Wsp Gastrenterol Hepat Żywienie Dziecka*. 2005; 7 (3): 177-179.