

Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе некоторых гематологических заболеваний

М.В. Потапова¹, Н.А. Брояка¹, К.Ю. Скворцов², Е.В. Конобеева¹

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Саратовский медицинский университет «Реавиз»
410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10

Резюме

Helicobacter pylori считается одной из значимых причин формирования патологии желудочно-кишечного тракта. Данные о роли хеликобактериоза в развитии внежелудочных заболеваний подтверждаются положительным эффектом эрадикационной терапии, в частности, на нормализацию картины периферической крови. Несмотря на это, многие аспекты остаются нераскрытыми. Однако несомненно, что *H. pylori* при своей персистенции на желудочном эпителии создает условия для хронизации местного и системного воспаления. Целью обзора явился анализ литературных данных о роли бактериальных факторов *H. pylori* в развитии железо- и В₁₂-дефицитной анемии, а также тромбоцитопенической пурпуры, включенных Международным консенсусом в круг показаний для диагностики и лечения хеликобактерной инфекции. **Материал и методы.** Поиск источников литературы осуществлен с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar. **Результаты.** Работами последних лет показано вовлечение многих факторов патогенности *H. pylori* в развитие анемии и тромбоцитопенической пурпуры через формирование эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки, гипоацидности, хронического системного воспаления и аутоиммунного ответа. Данные о связи этих изменений с гематологическими синдромами, как и о самостоятельном влиянии эрадикации на нормализацию лабораторных показателей крови, противоречивы. Не находит подтверждения теория конкуренции *H. pylori* как симбионта за усвоение железа хозяина. **Заключение.** Представляются необходимыми дальнейшие исследования по взаимосвязи *H. pylori* и заболеваний крови. Перспективно изучение и применение диетологических подходов к сохранению целостности слизевого барьера и предотвращению бактериальной адгезии.

Ключевые слова: *H. pylori*, факторы патогенности, гастродуоденальная патология, внежелудочная патология, железодефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия, тромбоцитопеническая пурпура, хроническое воспаление.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Потапова М.В., e-mail: marin9@bk.ru

Для цитирования: Потапова М.В., Брояка Н.А., Скворцов К.Ю., Конобеева Е.В. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе некоторых гематологических заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):18–35. doi: 10.18699/SSMJ20220302

Helicobacter pylori roles in haematology disease pathogenesis

M.V. Potapova¹, N.A. Broyaka¹, K.Yu. Skvortsov², E.V. Konobeeva¹

¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

² Saratov Medical University «Reaviz»
410012, Saratov, Verkhniy Rynok, 10

Abstract

Helicobacter pylori is considered to be one of the significant reasons of formation of gastroduodenal pathology. Data on the role of *H. pylori* in the development of extragastric diseases are confirmed by a positive effect of eradication on peripheral blood changes. In spite of this fact both aspects are still not revealed. However, undoubtedly that *H. pylori* persistence on gastric epithelium creates conditions for chronic local and systematic inflammation. **The aim** of the survey was the analysis of literary data about bacterial factors in the development of iron-, vitamin B₁₂-deficiency anaemia and thrombocytopenic purpura included by the international consensus into the circle of evidences for diagnosis and treatment of *H. pylori*. **Material and methods.** There was accomplished search of literature sources with the help of data bases PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar. **The results** of our analysis specify mechanisms of certain blood diseases pathogenesis in association with *H. pylori*. Multiple roles of virulent strains of pathogen in anaemia and thrombocytopenic purpura include: development of erosive and ulcerative lesions of mucosa, hypoacidity, chronic inflammation and autoimmune response. Data about these changes in haematological syndromes and independent eradication effects on blood parameters normalisation, are controversial. *H. pylori* host iron competition theory has not been found convincing confirmation. **Conclusions.** It is necessary to study more deeply the connection of *H. pylori* and haematological diseases. The dietary research and application to maintain the mucous integrity and bacterial adhesion prevention are perspective.

Key words: *H. pylori*, factors of pathogenesis, gastroduodenal pathology, extragastric pathology, iron-deficiency anaemia, B₁₂-deficiency anaemia, thrombocytopenic purpura, systemic inflammation.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Potapova M.V., e-mail: marin9@bk.ru

Citation: Potapova M.V., Broyaka N.A., Skvortsov K.Yu., Konobeeva E.V. *Helicobacter pylori* roles in haematology diseases pathogenesis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):18–35. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220302

Введение

Хеликобактерная инфекция остается актуальной проблемой на сегодняшний день ввиду большой распространенности. Согласно данным последних лет она диагностируется у 65–92 % взрослых [1–3]. Годы существования знаний об *H. pylori* и определенный технологический прорыв изменили подходы к диагностике и лечению фоновых и предраковых состояний гастродуоденальной системы. Однако, несмотря на существенный прогресс в диагностических и лечебных подходах, по принципу «test-and-treat», нет убедительной положительной динамики в отношении заболеваемости и долгосрочного прогноза для *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.

Накоплены данные о патогенетической связи хеликобактериоза и некоторых внежелудочных заболеваний – кардиоваскулярной и неврологической патологии, кожных болезней, рака легкого, MALT-лимфомы желудка, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и железodeficitной анемии [4–6]. Действующие Российские и Международные клинические руководства по хеликобактерной инфекции рекомендуют проведение диагностического поиска для выявления *H. pylori* и его эрадикации у пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией и железodeficitной анемией неуточненного генеза [1, 7, 8]. Судя по имеющимся данным, результаты такого подхода улуч-

шают гематологические показатели, зачастую без длительного приема препаратов железа, и способствуют повышению эффективности последующей ферротерапии [9–11]. В настоящее время предложено несколько гипотез для объяснения патогенетических механизмов развития данных синдромов в присутствии *H. pylori* [5, 6, 9, 10]. Следует заметить, что далеко не во всех случаях необъяснимых гематологических изменений выявляется *H. pylori*, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области. Смещение акцента на экстрагастральные проявления хеликобактериоза позволит уточнить механизмы иммунного ответа с перспективой изменения традиционных лечебных подходов.

Целью обзора явился анализ литературных данных о роли бактериальных факторов *H. pylori* в развитии железо- и B₁₂-дефицитной анемии, а также тромбоцитопенической пурпуры, включенных Международным консенсусом в круг показаний для диагностики и лечения хеликобактерной инфекции.

Материал и методы

Выполнен обзор литературы по теме участия *H. pylori* в развитии внежелудочной патологии – заболеваний крови. В работу включены опубликованные результаты экспериментальных, клинических и обзорных работ за последние 10 лет, позволяющие предположить наличие взаи-

мосвязей *H. pylori* и заболеваний крови – анемии и тромбоцитопенической пурпурой. В данный обзор литературы включены 122 источника, 89 из которых опубликованы в течение последних 10 лет. Следуя логике исторического учения о *H. pylori*, мы также учитывали результаты некоторых базовых клинико-экспериментальных и теоретических исследований, опубликованных ранее указанного периода. Исключали работы, не имеющие полнотекстового доступа. Поиск источников литературы осуществлен с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, Global Health, eLibrary, Google Scholar по запросам: «*H. pylori* и экстрагастральная патология», «*H. pylori* и анемия», «*H. pylori* и тромбоцитопения», «факторы патогенности *H. pylori*», «анемия», «тромбоцитопеническая пурпура». Для анализа литературных источников предварительно оценивали краткое содержание русско- и англоязычных работ. В обзорных работах учитывали динамику теоретических представлений о патогенезе, в клинических исследованиях – методы диагностики *H. pylori*, статистические результаты взаимосвязи с гематологическими синдромами, в экспериментальных – культуральные свойства *H. pylori* и бактерий, имеющих отношение к изучаемой теме. Полученные сводные аналитические данные сгруппированы по нозологии с выделением спектра клинико-морфологических изменений и ключевых патогенетических механизмов *H. pylori*-ассоциированных гематологических синдромов. При составлении настоящего обзора проведен анализ современных данных о возможной хеликобактерной природе возникновения экстрагастральной патологии, описаны выявленные противоречия и позиция авторов.

Результаты

Железодефицитная анемия. Впервые связь между железодефицитной анемией (ЖДА) и хеликобактерной инфекцией была продемонстрирована еще в 1991 г. U. Blecker et al., описавшими случай синкопе у 15-летней пациентки с анемией и хеликобактерным геморрагическим гастритом, лечение которого привело к нормализации лабораторных показателей крови без приема препаратов железа [12].

В ряде литературных источников отмечено, что ЖДА у *H. pylori*-позитивных лиц выявляется чаще, чем у негативных. Примерно у 50 % пациентов с ЖДА неуточненного генеза, рефрактерной к стандартной терапии, имеется активная инфекция *H. pylori* [13]. У лиц с признаками ЖДА обнаруживается прямая связь хеликобактерного гастрита с повышением уровня прогепсидина и

снижением содержания ферритина в сыворотке крови [14]. T. Yemane et al. диагностировали анемию у 29,2 % *H. pylori*-инфицированных людей, в большинстве случаев имеющую нормохромный или гипохромный характер (63,5 и 34,6 % соответственно) [15]. Предрасположенность к развитию анемии у *H. pylori*-позитивных пациентов демонстрируют и другие работы последних лет [16–18]. Так, по данным L. Hudak et al., проведение эрадикационной терапии в дополнение к препаратам железа в большей степени способствует стабилизации концентрации ферритина (но не гемоглобина) и потенциально может приводить к увеличению данного показателя [19]. Описанный авторами феномен лишь предполагает вовлечение патогена в схему развития анемии, поскольку ферритин относится к острофазовым маркерам воспаления. Однако описываются результаты самостоятельного значения эрадикационных схем в нормализации уровня не только ферритина, но и гемоглобина. В то же время имеются прямо противоположные данные об отсутствии положительного влияния элиминации патогена на улучшение показателей обмена железа [10].

Каков же механизм развития анемии при хеликобактериозе? Частыми вариантами инфекции являются эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны. Это означает хроническую, часто скрытую, кровопотерю с типичными для железодефицитной анемии изменениями со стороны периферической крови [9, 20]. Если говорить в целом о визуальной оценке состояния слизистой оболочки в отсутствие язвенной болезни, эрозивные изменения обнаруживаются как у инфицированных *H. pylori*, так и у неинфицированных лиц примерно с одинаковой частотой. В то же время очаговые геморрагии фундальной слизистой оболочки строго ассоциировались с наличием *H. pylori* [21]. Данные последнего десятилетия по совокупной оценке эндоскопических и микробиологических параметров при гастродуоденальной патологии весьма скудны. Доступны лишь единичные работы, позволяющие на сегодняшний день утверждать, что частота возникновения эрозий желудка у *H. pylori*-позитивных лиц увеличивается в пожилом возрасте и при отягощении сопутствующей патологией [22].

Следующим важным моментом является *H. pylori*-индуцированная атрофия слизистой оболочки желудка. Развивающаяся при этом гипохлоридрия приводит к нарушению абсорбции и преобразованию железа в двухвалентное состояние, к дефициту аскорбиновой кислоты и многих других микронутриентов, а также снижает биодоступность и переносимость ряда лекарственных препаратов [9, 23, 24]. Хронический

атрофический гастрит выявляется примерно у 20–30 % больных ЖДА, рефрактерной к препаратам железа [13].

Относительно роли статуса патогена CagA в развитии железодефицита данные противоречивы. В ранних работах предположено участие CagA в способности бактерии извлекать железо из интерстициального голотрансферрина [25]. Возможно и опосредованное участие CagA в метаболизме железа путем повышения риска развития желудочной атрофии [26]. Тот факт, что высоковирулентным штаммам *H. pylori* (CagA⁺, VacA⁺) чаще сопутствует железодефицитная анемия, позволяет лишь предполагать их прямое участие в ее развитии. Однозначного признания этому нет, вероятно, в силу специфичности штаммов в зависимости от географических регионов [5].

В литературе обсуждается непосредственное влияние *H. pylori* на метаболизм железа в организме человека. Потенциальных источников железа, доступных в разных количествах и разных местах, в нашем организме много. Это гемоглобин, гем, трансферрин-связанное железо, не связанное с трансферрином железо, способное диффундировать в клетки и проявлять токсические эффекты, ферритин и лактоферрин. Железо, высвобождающееся при ферроптозе иммунных клеток, также является надежной «кормушкой» для инфекционных агентов [27, 28]. При относительном избытке внеклеточного железа в комплексе с различными гликопротеинами концентрация его свободной формы все же слишком низка для роста большинства микроорганизмов. Ряд авторов указывают на способность патогена секвестрировать и тормозить всасывание свободного железа, а также конкурировать с макроорганизмом за усвоение железа [10, 16, 17]. A.D. Nemedi et al. обнаружили гистологические признаки количественного увеличения трансферринового рецептора (TFRC) и цепей ферритина в ямочном эпителии при *H. pylori*-инфекции [29]. Авторы предполагают, что TFRC медирует адгезию патогена к слизистой оболочке и является потенциальным источником железа для бактерии [29, 30]. D.J. Worst et al. экспериментально показали вовлечение ряда внеклеточных белков *H. pylori* в захват гема. Система усвоения гема создает благоприятные условия для роста бактерии на поверхности слизистой. Повышение доступности гема объяснено разрушением межклеточных соединений, индуцированным патогеном, тканевым повреждением уреазой и действием бактериального гемолизина на эритроциты [31]. Следует заметить, что некоторое количество гема в поверхностных слоях слизистой оболочки присутствует и в норме как результат физиологической

десквамации эпителия и неполной утилизации гема макроорганизмом. Это в достаточной мере может обеспечить условия проживания многим представителям микробиома.

Подобно другим бактериям, *H. pylori* для своего роста и жизнедеятельности нуждается в различных аминокислотах, макро- и микроэлементах [32]. Нам не удалось найти ни одного убедительного подтверждения бактериальных механизмов *H. pylori*, направленных на ограничение усвоения человеком собственного железа. Тем более что *in vivo* невозможно количественно оценить затраты микроэлементов для жизненного цикла микроорганизма. И даже попытки сопоставить степень железодефицита с уровнем бактериальной обсемененности принесут весьма сомнительный результат. Кроме того, *in vivo* бактерия всегда находится под действием многообразия биотических и абиотических факторов, индивидуальных для каждого хозяина. Это весьма вариабельные нейрогуморальные, климатические и социальные факторы. При этом речь идет о желудочно-кишечном тракте, чрезвычайно многообразном микробиоме человека, представители которого находятся в сложных взаимоотношениях. Так, дисбиотические изменения желудка наблюдаются при многих заболеваниях, в том числе *H. pylori*-ассоциированных [33, 34]. Можно только предполагать степень конкуренции за питательные вещества среди представителей условно-патогенной микрофлоры. И тот факт, что *H. pylori* в процессе своего роста увеличивает поглощение железа [35], на данный момент убедительной связи с патологией не имеет.

Многие бактерии обладают универсальной способностью обеспечивать внутриклеточный резерв железа при внешнем его ограничении. Так, секреция и интернализация внеклеточного железа обеспечивается бактериальными белками – сидерофорами. Функцию запаса нетоксичной формы железа выполняют другие белки – бактериоферритины [36–38]. Сидерофоры способны поглощать железо из окружающей среды, зачастую конкурируя с трансферрином и лактоферрином макроорганизма. Данный механизм используется бактериями в межвидовой борьбе с противниками, не имеющими рецептора для захвата металла. В обедненном железом пространстве сидерофоры резервируют микроэлемент для своих сородичей [38, 40]. Но не все так просто, как кажется на первый взгляд. Так, В. Qi et al. получили неожиданные результаты при исследовании энтеробактина – сидерофора, синтезируемого преимущественно энтеробактериями, в частности, *E. coli*. Ими было обнаружено, что энтеробактин *E. coli* способен не только поддер-

живать запас железа, но и повышать его содержание внутри клеток хозяина. Улучшение поглощения железа митохондриями опосредовано связыванием с α -субъединицей АТФ-синтазы. То есть энтеробактин, считавшийся ранее ключевым фактором патогенности *E. coli*, потенциально улучшает рост и развитие макроорганизма, влияя на гомеостаз железа [41].

Несмотря на отсутствие данных о наличии сидерофоров у *H. pylori*, у нее имеется нейтрофил-активирующий протеин (NAP) – один из факторов патогенности. Это цитоплазматический белок, по своей аминокислотной последовательности напоминающий бактериальный ферритин. Он ответственен за накопление внутри бактериальной клетки нетоксичных форм Fe^{3+} . Кроме того, NAP участвует в инактивации процессов свободнорадикального окисления, где железо выступает катализатором [39]. В некоторых работах по изучению бактериального генома показано, что у пациентов с железodefицитной анемией достоверно чаще выявляются штаммы *H. pylori*, полиморфные по гену *NapA* [42]. *H. pylori* синтезирует еще одну важную белковую структуру – регулятор захвата железа (ferric uptake regulator (Fur)). Кроме регуляции генов бактерий, вовлеченных в усвоение и запас железа, Fur участвует в адаптации к понижению рН желудка, к изменению концентрации хлорида натрия и к окислительному стрессу. В отсутствие этого белка-регулятора бактерия лишается многих своих патогенных свойств [43].

В 2017 г. опубликована работа S.E. Flores et al. по изучению метаболизма инфицированной *H. pylori* культуры клеток аденокарциномы человека. Ими обнаружено перемещение рецептора трансферрина из цитозоля к поверхности клеток и увеличение железосодержащих внутриклеточных компартментов при инфицировании *H. pylori*, а также выявлена CaG^+ -зависимая активация поглощения железа. И это существенное доказательство прямого влияния *H. pylori* на внутриклеточный гомеостаз железа макроорганизма, выгодного для «хозяина» [44].

Доступность железа для бактерии лимитируется «хозяином» путем синтеза железосвязывающих белков для предотвращения диссеминации патогенов и поверхностного отграничения эндогенных симбионтных форм. Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что патогенная бактерия получает железо от хозяина несколькими способами, по силе своей превосходящими все попытки макроорганизма ограничить его. Это сидерофор-медирированное потребление железа, интернализация железа лактоферрина и трансферрина, распознаваемого внеклеточными

белками бактерий, лизис эритроцитов с последующим использованием высвобожденных в кровотоке гемовых соединений [27, 41, 45,]. Ни один из этих механизмов не нашел убедительных доказательств для *H. pylori*, а все имеющиеся данные лишь предположительны. Кроме того, спектр бактериальных патогенов, строго зависящих от железа, невелик. К ним относят *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus epidermidis* и *Aspergillus fumigatus* [43].

Примерно 95 % хронических заболеваний и инфекций сопровождаются признаками анемии [46, 47]. Следует заметить, что характер и степень выраженности гематологических изменений зависят от основного процесса. Причиной могут быть как острые критические состояния, так и хронические инфекции, аутоиммунные и злокачественные процессы. Так называемая анемия воспаления является результатом гиперпродукции провоспалительных цитокинов (интерферона γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов) и отражает гиперкатаболические изменения [48]. В результате происходит уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, повышение захвата его двухвалентной формы, усиленное поступление железа в клетки в комплексе с трансферрином. В сыворотке крови снижается уровень свободного Fe. Длительная иммунная активация изолирует железо не только из микроорганизмов, но также из собственных лимфоцитов, неоплазматических клеток, клеток-предшественниц эритроидного ряда. Это один из ключевых механизмов формирования анемии хронического воспаления [27, 46]. Хеликобактерная инфекция рассматривается именно в аспекте формирования системной воспалительной реакции, одним из компонентов которой и является анемия воспаления [49]. Так как *H. pylori* не заинтересован в гибели организма-хозяина, создаются условия для длительного существования микроорганизма. Обладая многими факторами вирулентности, *H. pylori* может определять характер не только гистологических изменений, но и нозологии [2, 50, 51].

Тесный контакт бактерии с желудочным эпителием обеспечивают бактериальный липополисахарид и внеклеточные белки-адгезины (BabA, SabA, AlpA/B, HopZ и OipA), специфичные к различным углеводным компонентам слизистой оболочки [4, 52, 53]. Являясь факторами патогенности, некоторые адгезины (AlpA/B и OipA) непосредственно стимулируют секрецию провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-8 в слизистой оболочке желудка [39, 54]. В литературе описана высокая экспрессия гена *SabA* штаммами *H. pylori*, выделенными у пациентов с

железодефицитной анемией [26]. Это предполагает большую предрасположенность к развитию гематологических синдромов при участии данного адгезина [3, 55]. Маркерами вирулентности отдельных штаммов являются вакуолизирующий цитотоксин и цитотоксин-ассоциированный белок (VacA и CagA). Именно этим факторам отводится ведущая роль в ульцерогенезе [56]. При инвазии штаммами CagA⁺ VacA⁺ замечено значительное усиление лейкоцитарной адгезии, агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции [50, 57]. Генотипы *H. pylori* vacA s1, vacA m1, cagA⁺ существенно чаще ассоциируются с высокой плотностью обсеменения, высокой степенью лимфоидной и нейтрофильной инфильтрации, атрофией, кишечной метаплазией, наличием эпителиального повреждения и высоким риском развития рака желудка [58–61]. Именно эти штаммы значимо усиливают продукцию провоспалительных цитокинов – IL1 β , IL6, IL8, фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [2, 62]. Преобразование белка CagA – тирозин-зависимое фосфорилирование, индуцирующее выраженную реакцию иммунной системы «хозяина» в виде продукции IL-8 и NF- κ B-опосредованного иммуновоспалительного ответа, а в последующем и выработки антител к CagA происходит внутри эндотелиальных клеток желудка [63–65]. Кроме того, *H. pylori* непрерывно продуцирует фосфолипидные везикулы для транспортировки CagA не только в глубь эндотелия, но и в системный кровоток в качестве вторичного внежелудочного источника CagA и других вирулентных факторов [4].

Способность *H. pylori* модифицировать клеточную реакцию макроорганизма также является фактором патогенности. В процесс хронического гастроинтестинального воспаления могут быть вовлечены различные типы клеток. При *H. pylori*-ассоциированном гастрите в воспалении задействованы нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, гранулоциты и, опосредованно, вырабатывающие цитокины тучные клетки [57]. Предполагается существование у *H. pylori* способности уменьшать выработку противовоспалительных интерлейкинов IL-10, IL-15 независимо от своего CagA-статуса. При этом эрадикационная терапия способствует нормализации уровня IL-10, IL-15. Кроме того, OipA самостоятельно подавляет выработку IL-10, что способствует персистенции инфекции [39, 62]. Следует заметить, что иммунный ответ для каждого человека индивидуален, т.е. имеет генетические предпосылки. Так, показана вариабельность генов выработки цитокинов при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка [66]. Также существует предположение о первостепенной роли самого железодефицита в

усилении вирулентности *H. pylori*. Это подтверждают полученные *in vitro* данные о повышении активности CagA с ингибированием секреции соляной кислоты и усилением экспрессии IL-8 при более выраженных и частых гастроэнтеритах [3].

Локальная и системная воспалительная реакция при хеликобактериозе тесно связана с антибактериальной защитой. Увеличение концентрации IL-1 β в желудке напрямую связано со снижением уровня ферритина и гемоглобина за счет как подавления кислотопродукции, так и повышения содержания гепсидина [67]. Последний не только контролирует депо железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы и внутриклеточный его метаболизм в энтероцитах, но и обладает антимикробной активностью. Он вырабатывается гепатоцитами и париетальными клетками желудка. Поэтому усиление продукции гепсидина при хеликобактериозе оказывает антибактериальное действие и напрямую, и опосредованно – через ограничение доступа патогена к доступной форме железа. Показано, что эрадикация *H. pylori* нормализует уровень гепсидина [5]. В слизистой оболочке желудка *H. pylori*-инфицированных пациентов с анемией повышается и уровень лактоферрина [62]. Это щелочной гликопротеин из группы трансферринов, который выполняет различные функции в организме, в частности, регулирует уровень свободного железа путем переноса его в клетки, обладает противомикробной и иммуномодулирующей активностью. Его свойства зависят от pH среды. В слабокислой среде, которая характерна для тканевого воспаления, повышается сродство лактоферрина к железу, что обуславливает и остальные его функции. *H. pylori*, наряду с другими бактериями, имеет рецептор, связывающий лактоферрин, и стимулирует его высвобождение нейтрофилами [62]. И это является защитным противомикробным эффектом, направленным как на прямой лизис бактерии, так и на ограничение доступа железа к патогену. Остается не до конца выясненным вопрос о том, как реализуется данный механизм в кислой среде желудка, поскольку *H. pylori*, ощелачивая среду до определенного предела, активирует противомикробное действие лактоферрина.

Таким образом, связь железодефицитных состояний и *H. pylori* остается нерешенной проблемой. В настоящее время очевидно участие патогена в развитии анемии при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки, гипоацидности и хроническом воспалении. Убедительных данных о конкуренции с организмом человека за доступное железо нет. Необходимы дальнейшие наблюдения относительно распространения хеликобактериоза у пациентов с анемией, сопо-

ставление клинико-лабораторных данных с результатами различных *H. pylori*-диагностических тестов. И хотя анемия хронических заболеваний может существовать самостоятельно или сочетаться с ЖДА, важно выявлять доминирующий синдром при доказанной *H. pylori*-инфекции. Ферротерапия не должна проводиться при нормальном или высоком содержании сывороточного ферритина во избежание перегрузки железом, его токсических эффектов и усугубления инфекционного процесса. Некоторые данные последних лет предполагают возможность применения энтеробактина для коррекции железодефицита при нарушении состава микробиоты [41]. Также перспективно создание конъюгата сидерофора и антибактериального препарата для доставки в бактериальную клетку в качестве «тройного коня» [46].

В₁₂-дефицитная анемия. С исторической точки зрения данное заболевание описано раньше других гематологических синдромов в контексте хеликобактерной инфекции. Снижение сывороточного уровня витамина В₁₂ (кобаламина) формируется постепенно, задолго до манифестации клинической картины и признаков мегалобластоза в периферической крови. Характерно также повышение содержания гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке крови. Первое исследование по возможной связи пернициозной анемии с *H. pylori* представили Н.Д. О'Сонног et al. Они пришли к следующему заключению: «пернициозная анемия оказывает протективное действие в отношении хеликобактерной инфекции, так как *H. pylori* не способен к пассивной колонизации слизистой оболочки с явлениями воспаления иного генеза» [68]. Позднее это было подтверждено японскими исследователями [69]. Вероятно, запуская характерные для аутоиммунной атрофии патоморфологические изменения, что проявляется клинически значимым дефицитом В₁₂, бактерия исчезает из зоны повреждения [70].

Колонизация *H. pylori* антрального отдела желудка лишь в малом количестве случаев (около 2 %) приводит к развитию атрофии с гипоацидностью, кишечной метаплазией и неоплазией [71–73]. Существует точка зрения о протективном значении антрального гастрита в отношении атрофических изменений. На данный момент этот факт не имеет однозначного объяснения [74]. Вероятно, многочисленные факторы вирулентности активируются при широком диапазоне рН, позволяя бактерии перемещаться в слизистой оболочке желудка [31]. Эту роль выполняют различные хемоаттрактанты *H. pylori* [75]. Несмотря на очевидное участие *H. pylori* в каскаде событий,

предшествующих злокачественным новообразованиям желудка, его медикаментозная элиминация приводит и к существенным негативным изменениям желудочной микрофлоры. По некоторым данным, это характеризуется ростом числа *Acinetobacter lwoffii*, *Streptococcus anginosus*, *Ralstonia* и истощением *Roseburia* и *Sphingomonas* через год после эрадикации, что сопровождается прогрессией атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки. То есть после устранения *H. pylori* акцент сдвигается в сторону тех бактерий, которые могут усиливать проканцерогенные изменения [76, 77]. Это еще один довод в пользу принадлежности данной бактерии к представителям нормальной микрофлоры, участвующей в поддержании гомеостаза.

И аутоиммунный, и хеликобактерный гастрит имеют сходные изменения гастродуоденальной слизистой оболочки. Характерно формирование желудочной атрофии с последующей гипоацидностью и увеличением секреции гастрина [74, 78, 79]. В результате аутоагрессии к париетальным клеткам желудка и их компонентам, в том числе к внутреннему фактору Касла и Н⁺/К⁺-АТФазе (протонной помпе), снижается абсорбция поступающего извне витамина В₁₂. Процесс развивается длительно, в течение 10–30 лет [80, 81]. Хотя эффекты бактерии на кислотно-протеолитическую активность недостаточно изучены, известно, что в фундальном отделе медиаторы воспаления действуют на париетальные и главные клетки, в то время как в антруме цитокины способны стимулировать работу G-клеток и подавлять D-клетки. То есть поражение антрального отдела сопровождается изменением местного гормонального фона, что также регулирует кислотность. Обе формы атрофического гастрита характеризуются повышением уровня гастрина (CagA- и уреазо-зависимого в случае *H. pylori*) и пепсиногена I и II, наличием антител к CagA [73, 79, 83].

В последние годы показано, что аутоантитела к париетальным клеткам желудка обнаруживаются в 20–30 % случаев инфицирования *H. pylori*, в том числе антитела к Н⁺/К⁺-АТФазе [80]. И несмотря на перемещение патогена из зоны повреждения слизистой оболочки, антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору остаются как триггер аутоиммунного повреждения с развитием дефицита многих микронутриентов [73]. Способность бактерии экспрессировать на своей поверхности компоненты тканей макроорганизма, так называемая «бактериальная мимикрия», обуславливает некоторые аутоиммунные реакции. У *H. pylori* это свойство ярко выражено и ассоциируется в основном с выработкой изо-

форм группы крови человека (антигены системы Lewis). Секретция группоспецифичных антигенов желудочным эпителием определяет статус «секретора» и предотвращает адгезию патогена. Совместно с CagA и VacA антитела к Lewis усиливают воспалительные изменения слизистой оболочки [4]. Вероятно, многие механизмы еще не известны, но в любом случае подобная антигенная мимикрия позволяет патогену уклоняться от иммунного ответа хозяина.

Нельзя не отметить еще один механизм гипокислотности, формирующий порочный круг хронизации состояния. Это длительный прием ингибиторов протонной помпы.

Изучение взаимосвязи *H. pylori*-инфекции и В₁₂-дефицитной анемии основано преимущественно на определении уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови – анализе с недостаточной специфичностью и чувствительностью. Дефицит витамина В₁₂ у *H. pylori*-позитивных лиц выявляется в большом количестве случаев (до 67,4 %). Имеются данные о высокой степени бактериального обсеменения у пациентов с низкой границей нормы сывороточного витамина В₁₂ и гипергомоцистеинемией [9]. Кроме того, и пернициозная анемия, и *H. pylori* тесно связаны с высоким риском развития рака желудка (до 95 %) [61, 84].

Что касается самостоятельного влияния схем эрадикации *H. pylori* на восстановление баланса сывороточного витамина В₁₂, то здесь данные противоречивы. Обзорные работы признают значимую результативность такого лечения [5, 85, 86]. Противоположной точки зрения придерживаются авторы статьи [9]. Они не нашли убедительных доказательств этому факту. Можно предположить гетерогенность штаммов патогена в зависимости от географии исследований. Обращает на себя внимание отсутствие рандомизированных исследований по оценке эрадикационной терапии у больных В₁₂-дефицитной анемией.

Таким образом, развитие дефицита витамина В₁₂ в случае доказанного инфицирования *H. pylori* следует считать результатом местных воспалительных изменений слизистой оболочки. Еще задолго до признания *H. pylori* патогеном обсуждалась аутоиммунная теория развития кислото-зависимых заболеваний желудка на основании выявления аутоантител против гистаминового рецептора обкладочных клеток [87]. Участие бактериальных факторов вирулентности в развитии аутоиммунного процесса внежелудочной локализации свидетельствует о полиэтиологичности данной патологии. В случае выявления мегалобластной анемии необходим активный поиск иных причин, в том числе длительного приема

ряда лекарственных препаратов (например, метформина) и аутоиммунных заболеваний.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа, первичная иммунная тромбоцитопения). Название заболевания неоднократно менялось, и в настоящее время официальным является термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)». Оно представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией аутоантител к антигенам мембран тромбоцитов, что ведет к разрушению последних в органах ретикулоэндотелиальной системы [88, 89]. В норме количество тромбоцитов в крови взрослого человека варьируется в пределах от 150 до 400×10⁹/л с продолжительностью жизни этих клеток 8–10 суток. Формирование аутоантител и иммунных комплексов в крови ведет к уменьшению числа тромбоцитов до 100×10⁹/л и менее [90]. Одним из патофизиологических механизмов развития ИТП является формирование IgG к поверхностным гликопротеинам тромбоцитов GP IIb/IIIa и GP Ib/IX. Многие до сей поры не изученные механизмы развития ИТП представляют значительный интерес для фундаментальной и прикладной науки [91].

По клиническому течению различают острую, персистирующую и хроническую формы заболевания. Острая ИТП, длящаяся до трех месяцев, встречается в основном у детей и способна к спонтанному разрешению даже при отсутствии лечения. Длительность персистирующей формы ИТП колеблется в пределах 3–12 месяцев, хронической – более 12 месяцев. Последняя чаще регистрируется у пациентов взрослого возраста [92]. Классификация ИТП по этиологическому принципу выделяет первичную форму заболевания (при отсутствии установленной причины развития) и вторичную форму, возникающую вследствие воздействия различных факторов, неопластических процессов, бактериальных и вирусных инфекций (гепатит С, ВИЧ, хроническое инфицирование *H. pylori*) [93]. В перечень потенциальных причин ИТП *H. pylori* внесен лишь недавно на основании данных о достоверно более частом выявлении тромбоцитопении у лиц с инфекцией *H. pylori* и эффективности эрадикационной терапии в нормализации уровня тромбоцитов [94, 95].

Наличие патофизиологической связи между инфицированием *H. pylori* и ИТП было впервые описано G. Gasbarrini et al. и G. Pérez et al. Ими были обнаружены случаи нормализации уровня тромбоцитов после эрадикации патогена [96]. Данное наблюдение привело к формированию гипотезы о роли *H. pylori* как одного из причинных факторов развития вторичной ИТП. В последую-

щем стало появляться все больше подобных клинических описаний. Так, в европейских странах (Италия, Турция, Сербия) на момент 2014 г. доложено 242 случая с нивелированием симптомов ИТП в половине случаев эрадикации *H. pylori* [5, 97]. Аналогичные результаты получены S. Aljarad et al. у 50 пациентов с подтвержденным диагнозом ИТП: связь между инфицированием *H. pylori* и ИТП была установлена у 2/3 обследованных ($n = 36$) [98]. В то же время исследователи других стран Европы (Испании, Франции), а также США и Мексики такой взаимосвязи не наблюдали – возможно, вследствие низкого преваляирования самой инфекции в этих регионах [5, 97].

K. Sheema et al. продемонстрировали распространенность поверхностного антигена *H. pylori* у пациентов с хронической формой ИТП [99]. К настоящему времени предполагается существование нескольких механизмов развития ИТП в связи с наличием в организме человека *H. pylori*: молекулярная мимикрия, нарушения фагоцитоза и агрегации тромбоцитов, усиленный ответ плазматоидных дендритных клеток и реакция иммунной системы «хозяина» на факторы вирулентности бактерии [93].

Молекулярная мимикрия. В патогенезе развития *H. pylori*-ассоциированной ИТП наиболее вероятно роль перекрестных реакций бактериальных антител с гликопротеиновыми антигенами тромбоцитов. В результате перекрестной реактивности вырабатываемые организмом антитела к бактериальному белку CagA также тропны и к гликопротеиновым рецепторам мембраны тромбоцитов (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX, GP Ia/IIa) [92, 100]. Данный механизм, наблюдаемый также у пациентов со СПИД, считается причиной развития вторичной ИТП. К настоящему времени установлено, что антитела к различным гликопротеинам ВИЧ (gp24 и gp120) способны к взаимодействию с мембранными рецепторами тромбоцитов при наличии сходных эпитопов [101, 102]. CagA-позитивные штаммы патогена могут быть ответственны за увеличение количества В-лимфоцитов, продуцирующих антитела к CagA, перекрестные к тромбоцитарным пептидам [4]. Уровень этих антител во взвеси тромбоцитов уменьшается после проведения антихеликобактерной терапии. Некоторые авторы предлагают ориентироваться на их титр при определении показаний к эрадикации *H. pylori* у пациентов с ИТП [103]. В развитие тромбоцитопении вносит вклад и кросс-реактивность между антигенами Lewis бактериального липополисахарида и Lewis-антигенными детерминантами поверхности тромбоцитов [4].

Нарушения фагоцитоза. Одним из возможных механизмов развития ИТП у *H. pylori*-позитивных лиц является ингибирование Fcγ-рецепторов моноцитов периферической крови, приводящее к увеличению продукции антитромбоцитарных аутоантител в сочетании с ускорением оборота тромбоцитов преимущественно вследствие снижения экспрессии Fcγ-рецепторов типа RIIb [104]. Указанный феномен и появление аутореактивных В-клеток служат факторами, повышающими фагоцитарную активность моноцитов и уменьшающими число тромбоцитов [9, 104–106].

Нарушения агрегации тромбоцитов. Отдельные штаммы *H. pylori* обладают способностью индуцировать агрегацию тромбоцитов. Наличие антихеликобактерного IgG и фактора фон Виллебранда на поверхности мембран различных бактериальных штаммов способно вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов [63]. Бактериальный фактор фон Виллебранда обладает свойством связывания с гликопротеином Ib (gp-Ib) тромбоцитов, что приводит к их агрегации. Подобный эффект наблюдается и у взаимодействия антител к *H. pylori* с IgG-рецепторами (Fcγ-рецепторы типа RIIa) на поверхности тромбоцитов. Связывание фактора фон Виллебранда с gp-Ib вызывает активацию внутриклеточного сигнального пути, ведущего к активации GP-IIb/IIIa и необратимому контакту тромбоцитов и фактора фон Виллебранда [107]. Играет роль и избирочная продукция фосфатидилсерина и р-селектина в агрегации тромбоцитов при *H. pylori* [4]. Следует заметить, что *H. pylori*-индуцированная агрегация тромбоцитов в микроциркуляторном русле желудка, сопровождающаяся манифестацией системных проявлений болезни, в настоящее время является предполагаемым механизмом развития *H. pylori*-индуцированной ИТП [63].

Способность вызывать агрегацию тромбоцитов показана и для уреазы. Это ее неферментативное свойство. Данный процесс ингибируется антителами к коллагеновому рецептору тромбоцитов – гликопротеину VI (GPVI). [106, 108].

Ответ дендритных клеток на хеликобактерную инфекцию. Еще одним возможным механизмом развития ИТП при наличии *H. pylori* является увеличение количества плазматоидных дендритных клеток, «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток [109]. За счет проникновения отростков дендритных клеток в интактный гастральный эпителий через межклеточные контакты происходит «презентация» антигенов бактерии, усиливается ответ иммунной системы «хозяина» вследствие активации Th1- и Th2-лимфоцитов, что в свою очередь ведет к про-

дукции IL-12 и IL-10. Кроме того, наличие на поверхности *H. pylori* белков внешней мембраны (Omp), таких как HpaA и Omp-18, способно стимулировать продукцию IL-12 и IL-10 дендритными клетками за счет собственного антигенного потенциала [109, 110].

Реакция иммунной системы «хозяина» на факторы вирулентности H. pylori. По всей видимости, это универсальная реакция макроорганизма на бактериальное присутствие в виде продукции провоспалительных факторов и выработки антител. В аспекте хеликобактериоза данный механизм проявляет себя не только при гематологических синдромах, но и при хронизации гастродуоденальной патологии, сердечно-сосудистых и неврологических проявлениях инфекции.

Особенностью воспалительной реакции при *H. pylori*-ассоциированной ИТП является блокада Т-хелперов, которая, в частности, реализуется бактериальным токсином VacA посредством подавления Т-рецепторного пути синтеза IL-2 [111]. Кроме того, связывание VacA с мультимерином-1, крупным водорастворимым белком с дисульфидными связями, также называемым интерфэйсом-4 эластиновых миофибрилл (EMILIN-4), экспрессируемым на мегакариоцитах и тромбоцитах и кодируемым геном MMRN1, усиливает активацию и клиренс тромбоцитов [112, 113]. В патогенезе *H. pylori*-индуцированной ИТП предположено участие определенных аллелей комплекса HLA (HLA-DQB1*03 гаплотип), однако до настоящего времени для этого феномена нет достаточных доказательств [4, 114].

Эрадикационная терапия и ИТП. Несмотря на то, что точные механизмы патогенеза ИТП у *H. pylori*-позитивных лиц остаются не до конца изученными, в настоящее время стандартной практикой является проведение тестирования на наличие данной инфекции у пациентов с клинической картиной пурпуры. Зарубежные и отечественные эксперты единогласны во мнении, что в случае доказанной инфекции *H. pylori* при исключении иных причин тромбоцитопении ИТП является одним из экстрагастральных проявлений хеликобактерной инфекции и одним из показаний к проведению эрадикационной терапии [1, 7, 115]. К примеру, в 2011 г. Американская ассоциация гематологов признала *H. pylori* причиной развития вторичной ИТП и рекомендует проводить выявление хеликобактерной инфекции у пациентов с симптомами ИТП, живущих в эндемичных областях [116], а в 2009 г. на азиатско-тихоокеанской конференции, посвященной лечению данной инфекции, принято решение об обязательном проведении эрадикационной терапии *H. pylori* в контексте лечения пурпуры [117].

Терапия ИТП включает внутривенное введение иммуноглобулина, кортикостероидов, анти-D иммуноглобулина, проведение иммуносупрессивной терапии и спленэктомии. Начиная с 2019 г. в план лечения ИТП включают препарат противоопухолевого действия (ритуксимаб), агонист тромбopoэтиновых рецепторов (эльтромбопаг) и стимулятор тромбopoэза (ромиплостим). При выявлении *H. pylori* вышеуказанная терапия должна быть дополнена ингибиторами протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол) и антибактериальными препаратами (амоксциллин, кларитромицин и метронидазол) в составе стандартных эрадикационных схем на протяжении не менее двух недель [113]. Предикторами благоприятного ответа на эрадикационную терапию могут быть более выраженная атрофия и интенсивность воспаления при эндоскопическом и гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка [118, 119].

Таким образом, на сегодняшний день предполагаемая связь развития ИТП в присутствии *H. pylori* может быть объяснена несколькими патогенетическими механизмами бактериальной колонизации. Наиболее убедительно участие молекулярной мимикрии патогена в активации аутоиммунных реакций, что находит больше доказательств общности патогенеза, а именно – продукция аутоантител к бактериальному CagA и кросс-реактивность этих антител с поверхностными мембранными антигенами тромбоцитов GP IIb/IIIa, GP Ib/IX, GP Ia/IIa. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы. Практически все факторы патогенности *H. pylori* обеспечивают его длительную персистенцию в слизистой оболочке желудка и индуцируют хроническое местное и системное воспаление. Компонентами системной реакции в аспекте ИТП являются нарушение фагоцитоза вследствие повышения фагоцитарной активности моноцитов и ингибирования рецепторов FcγRIIb, увеличение числа плазматоидных дендритных клеток, отростки которых активируют иммунный ответ хозяина, что в свою очередь приводит к продукции различных интерлейкинов. Более того, наличие антител IgG к *H. pylori* и фактора фон Виллебранда на поверхности клеточных мембран некоторых его штаммов вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов. И наконец, иммунная система хозяина вынуждена реагировать продукцией антител к фактору вирулентности CagA связыванием VacA с мультимерином-1 на поверхности тромбоцитов. Все перечисленное выше и приводит к развитию тромбоцитопенической пурпуры. Результаты исследований пациентов ИТП *ex juvantibus*, на которые ссылаются многочисленные национальные

рекомендации, демонстрируют существенное увеличение числа тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем при использовании трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции.

Другие заболевания системы крови и *H. pylori*. Несомненно, что любой патогенный агент может приводить к дисрегуляции иммунного ответа. В сочетании с некоторыми генетическими факторами это является предпосылкой к развитию аутоиммунных и неопластических процессов, в том числе злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей. Так, большинство случаев MALT-лимфом (mucosa associated lymphoid tissue) желудка ассоциировано с *H. pylori*, что согласуется с признанием данного патогена канцерогеном. В литературе встречаются единичные работы по выявлению взаимосвязи *H. pylori* и с некоторыми другими заболеваниями системы крови – аутоиммунной нейтропенией, антифосфолипидным синдромом, геморрагическим васкулитом, множественной миеломой. На данный момент этот факт не находит прямого подтверждения. Анализ такого рода информации возможен лишь в условиях гораздо большего числа клинических наблюдений.

Обсуждение

В литературных источниках, предоставленных поисковыми системами, очень малое количество соответствует запрашиваемой тематике и временному периоду. Связь *H. pylori* и экстрагастральной патологии на сегодняшний день является проблемной темой, весьма скудно раскрытой в опубликованных работах. Обращает на себя внимание и тот факт, что в действующих Российских рекомендациях по железодефицитной и B_{12} -дефицитной анемии нет указаний на необходимость диагностики и лечения *H. pylori* [120, 121]. При ИТП диагностика *H. pylori*-инфекции показана только в случае отягощенного язвенного анамнеза, при этом ее эрадикация не предусматривается [122].

Продemonстрировано вовлечение многих факторов патогенности *H. pylori* в патогенез гематологических синдромов. Описана прямая зависимость выраженности местного воспаления и вирулентности бактерии при ЖДА и B_{12} -дефицитной анемии. Иницилирующими процессами можно считать эрозивно-язвенные и атрофические изменения слизистой оболочки. Очевиден вклад длительной малой кровопотери и дефицита микронутриентов при гипохлоридрии в развитие анемии у *H. pylori*-позитивных

пациентов. Индукция системной воспалительной реакции и аутоиммунной агрессии бактериальными факторами патогенности также может сопровождаться синдромом анемии с характерными биохимическими проявлениями. В подобном случае представляется возможным проведение четкой дифференциации от банального железо- и B_{12} -дефицита. Феномен стимуляции аутоиммунного ответа может быть объяснен молекулярной мимикрией *H. pylori*. В развитии тромбоцитопенической пурпуры при хеликобактериозе этот механизм предположен ведущим. Механизмы бактериальной мимикрии позволяют манипулировать иммунным ответом человека, что создает предпосылки для хронизации инфекции.

Обращает на себя внимание неоднородность работ по методам диагностики хеликобактериоза. Если первые клинические описания (на тот момент единичные) были в 90-х годах прошлого столетия, когда диагностика *H. pylori* базировалась в основном на исследовании нативного материала, то более современные работы опираются на рекомендованные дыхательные уреазные тесты и серологические результаты. Следует заметить малую информативность подобных подходов для подтверждения *H. pylori*-инфекции, особенно в аспекте экстрагастральной патологии. Еще одной проблемой является скудное число исследований с большим количеством наблюдений, проведенных с одновременным применением нескольких диагностических методик. В подобных работах у пациентов с патологией крови, как правило, оценивается только *H. pylori*-статус, без учета преморбидного фона и состояния микробиома. Независимо друг от друга авторы часто фиксировали противоречивость данных как о клинической значимости подобных изменений, так и о самостоятельном влиянии эрадикации на нивелирование гематологических сдвигов. Нам приходится констатировать факт, что теория конкуренции *H. pylori* как симбионта за усвоение железа «хозяина» на сегодняшний день не находит подтверждения. Не следует забывать и о том, что *H. pylori* – не единственный представитель желудочного микробиома, индуцирующий патологические изменения слизистой оболочки. Некоторые морфологические изменения гастродуоденальной слизистой оболочки могут быть обусловлены совокупным действием других представителей микробиома желудка, многие из которых имеют схожие факторы патогенности. Остается загадкой существование механизма, который делает возможным доминирование *H. pylori* на фоне многообразия микробиома.

Заключение

Литературные данные на сегодняшний день не позволяют однозначно считать анемию и тромбоцитопеническую пурпуру проявлением хеликобактерной инфекции. Включение *H. pylori* в Международный консенсус по хеликобактерной инфекции не заменяет адекватного поиска иных первопричин развития этих заболеваний. Мы убеждены в том, что местную гастродуоденальную патологию и экстрагастральные проявления при положительных тестах на *H. pylori* следует считать мультифакторными заболеваниями. Их невозможно рассматривать с позиции одного микроорганизма. Это диктует необходимость дальнейшего изучения местной ассоциативной бактериальной флоры и ее сопоставления с клинико-эндоскопическими и морфологическими параметрами. Выявление *H. pylori* необходимо подтверждать несколькими диагностическими тестами. Следует также анализировать и сопутствующие заболевания, влияющие на колонизационную среду. Такие работы в будущем позволят более точно прогнозировать эффективность лечения. Перспективно изучение и применение диетологических подходов к сохранению целостности слизевого барьера и предотвращению бактериальной адгезии. С практической точки зрения, это выполнимо как в режиме профилактики, так и на любом этапе ведения пациентов.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., ... Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018;28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
2. Смирнова О.В., Синяков А.А. Влияние *Helicobacter pylori* на особенности цитокиновой регуляции при хроническом атрофическом гастрите. *Инфекц. и иммунитет.* 2020;10(1):187–192. doi: 10.15789/2220-7619-ИОН-1167
3. Smirnova O.V., Sinyakov A.A. Influence of *Helicobacter pylori* on cytokine regulation in chronic atrophic gastritis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(1):18–192. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-ИОН-1167
4. Öztekin M., Yilmaz B., Agagündüz D., Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* infection: clinical features, treatment and nutritional aspects. *Diseases.* 2021;9(4):66. doi: 10.3390/diseases9040066
5. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(22):3964–3977. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3964
6. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(36):12818–12838. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12818
7. Mladenova I. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Med.* 2021;10:3473. doi: 10.3390/jcm10163473
8. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., ... European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
9. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563
10. Tsay F.W., Hsu P.I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J. Biomed. Sci.* 2018;25(1):65. doi: 10.1186/s12929-018-0469-6
11. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.M., Wei J.C., Jodesty Y., Pham H.V. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm. J.* 2019;23:18–195. doi: 10.7812/TPP/18-195
12. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B., Osborn J., Evangelista M.L., Cooper N., Provan D., Newland A., Amadori S., Bussel J.B. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009;113:1231–1240. doi: 10.1182/blood-2008-07-167155
13. Blecker U., Renders F., Lanciers S., Vandeplass Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur. J. Pediatr.* 1991;150(8):560–561. doi: 10.1007/BF02072207
14. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A., Miraglia C., Nouvenne A., Leandro G., Meschi T., de’Angelis G.L., di Mario F. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8):88–92. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7921
15. Emiralioglu N., Yenicesu I., Sari S., Egritas O., Poyraz A., Pasaoglu O.T., Celik B., Dalgic B. An insight into the relationships between prohepcidin, iron

deficiency anemia, and interleukin-6 values in pediatric *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur. J. Pediatr.* 2015;174(7):903–910. doi: 10.1007/s00431-014-2482-4

15. 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;16(1):e0245168. doi: 10.1371/journal.pone.0245168

16. Xu M.Y., Cao B., Yuan B.S., Yin J., Liu L., Lu Q.B. Association of anaemia with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study. *Scientific Reports.* 2017;7:13434. doi: 10.1038/s41598-017-13955-3

17. 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 Infectious Diseases.* 2019;19:228. doi: 10.1186/s12879-019-3849-y

18. Franceschi F., Giupponi B., Ražuka-Ebela D. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter.* 2018;23(1):e12520. doi: 10.1111/hel.12520

19. Hudak L., Jaraisay A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017;22(1). doi: 10.1111/hel.12330

20. Tan H.J., Goh K.L. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J. Dig. Dis.* 2012;13:342–349. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00599.x

21. Lee S.Y. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31:835–844. doi: 10.3904/kjim.2016.166

22. Афанасенкова Т.Е., Голованова Е.Д., Дубская Е.Е. Хронический *Helicobacter pylori*-индуцированный гастрит с эрозивным поражением слизистой оболочки желудка у пожилых. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2019;(10):33–38. doi:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-33-38

Afanasenkova T.E., Golovanova E.D., Dubskaya E.E. Chronic *Helicobacter pylori* induced gastritis with erosive lesions of the gastric mucosa in the elderly. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(10):33–38. [In Russian]. doi:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-33-38

23. Betesh A.L., Santa Ana C.A., Cole J.A., Fordtran J.S. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:9–19. doi: 10.3945/ajcn.114.097394

24. Gravina A.G., Zagari R.M., de Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(29):3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204

25. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011;6(8):843–846. doi: 10.2217/fmb.11.75

26. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(33):4870–4884. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4870

27. Scott C., Arora G., Dickson K., Lehmann C. Iron chelation in local infection. *Molecules.* 2021;26:189. doi:10.3390/molecules26010189

28. Toyokuni S., Yanatori I., Kong Y., Zheng H., Motooka Y., Jiang L. Ferroptosis at the crossroads of infection, aging and cancer. *Cancer Science.* 2020;111:2665–2671. doi: 10.1111/cas.14496

29. Hamed A.D., Farivar T.N., Rahmani B., Hajmanoochehri F., Razavi A.N., Jahanbin B., Dadaran M.S., Peymani A. The role of transferrin receptor in the *Helicobacter pylori* pathogenesis; L-ferritin as a novel marker for intestinal metaplasia. *Microb. Pathog.* 2019;126:157–164. doi: 10.1016/j.micpath.2018.10.039

30. Chmiela M., Kupcinkas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019;24(1):e12638. doi: 10.1111/hel.12638

31. Worst D.J., Otto B.R., de Graaff J. Iron-repressible outer membrane proteins of *Helicobacter pylori* involved in heme uptake. *Infect. Immun.* 1995;63(10):4161–4165. doi: 10.1128/iai.63.10.4161-4165.1995

32. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* 2018;20(1):14–23. doi:10.36488/ctac.2018.1.14-23

Isaeva G.Sh., Valieva R.I. Biological characteristics and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(1):14–23. [In Russian]. doi:10.36488/ctac.2018.1.14-23

33. Olvera-Rosales L.B., Cruz-Guerrero A.E., Ramírez-Moreno E., Quintero-Lira A., Contreras-López E., Jaimez-Ordaz J., Castañeda-Ovando A., Añorve-Morga J., Calderón-Ramos Z.-G., Arias-Rico J. Impact of the gut microbiota balance on the health-disease relationship: the importance of consuming probiotics and prebiotics. *Foods.* 2021;10:1261. doi: 10.3390/foods10061261

34. Yang J., Zhou X., Liu X., Ling Z., Ji F. Role of the gastric microbiome in gastric cancer: from carcinogenesis to treatment. *Front. Microbiol.* 2021;12:641322. doi: 10.3389/fmicb.2021.641322

35. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systemic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2008;13:323–340. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00617.x

36. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiology Rev.* 2003;27:215–237. doi: 10.1016/S0168-6445(03)00055-X
37. Briana R., Wilson L., Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., Tsuji Y. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential. *Trends Mol. Med.* 2016;22(12):1077–1090. doi:10.1016/j.molmed.2016.10.005
38. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020;18(3):152–163. doi: 10.1038/s41579-019-0284-4
39. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е., Савинова А.Н. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. *Инфекц. и иммунитет.* 2018;8(3):273–283. doi:10.15789/2220-7619-2019-2-253-261
- Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E., Savinova A.N. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with epithelium of gastric mucosa. I. Pathogenic factors promoting successful colonization. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(3):273–283. [In Russian]. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-273-283
40. Johnstone T.C., Nolan E.M. Beyond iron: non-classical biological functions of bacterial siderophores. *Dalton Trans.* 2015;44(14):6320–6339. doi:10.1039/c4dt03559c
41. Qi B., Han M. Microbial siderophore enterobactin promotes mitochondrial iron uptake and development of the host via interaction with ATP synthase. *Cell.* 2018;175(2):571–582. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.032
42. Yokota S., Toita N., Yamamoto S., Fujii N., Konno M. Positive relationship between a polymorphism in *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein a gene and iron-deficiency anemia. *Helicobacter.* 2013;18:112–116. doi:10.1111/hel.12011
43. Pich O.Q., Merrell D.S. The ferric uptake regulator of *Helicobacter pylori*: a critical player in the battle for iron and colonization of the stomach. *Future Microbiol.* 2013;8(6):725–738. doi: 10.2217/fmb.13.43
44. Flores S.E., Aitchison A., Day A.S., Keenan J.I. *Helicobacter pylori* infection perturbs iron homeostasis in gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184026. doi: 10.1371/journal.pone.0184026
45. Ellermann M., Arthur J.C. Siderophore-mediated iron acquisition and modulation of host-bacterial interactions. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;105:68–78. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.489
46. Nairz M., Weiss G. Iron in infection and immunity. *Mol. Aspects Med.* 2020;75:100864. doi: 10.1016/j.mam.2020.100864
47. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;33(1): 40–50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500
48. Pasini E., Corsetti G., Romano C., Aquilani R., Scarabelli T., Chen-Scarabelli C., Dioguardi F.S. Management of anaemia of chronic disease: beyond iron-only supplementation. *Nutrients.* 2021;13:237. doi: 10.3390/nu 13010237
49. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med. Princ. Pract.* 2017;26:1–9. doi: 10.1159/000452104
50. Jeyamani L., Jayarajan J., Leelakrishnan V., Swaminathan M. *CagA* and *VacA* genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2018;61(1):66–69. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_234_17
51. Yang J.Y., Kim P., Jeong S.-H., Lee S.W., Myung Y.S., Baeg M.K., Kim J.B. The effects of sulglycotide on the adhesion and the inflammation of *Helicobacter pylori*. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:2918. doi:10.3390/ijerph17082918
52. Hessey S.J., Spencer J., Wyatt J.I., Sobata G., Rathbone B.J., Axon A.T., Dixon M.F. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut.* 1990;31:134–138. doi: 10.1136/gut.31.2.134
53. Guruge J.L., Falk P.G., Lorenz R.G., Dans M., Wirth H.P., Blaser M.J., Berg D.E., Gordon J.I. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998;95(7):3925–3930. doi: 10.1073/pnas.95.7.3925
54. Matsuo Y., Kido Y., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins (Basel).* 2017;9:101. doi:10.3390/toxins9030101
55. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017;12:e0184046. doi:10.1371/journal.pone.0184046
56. Andersen L.P. Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter.* 2007;12(2):12–15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00574.x
57. Cover T.L. *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *mBio.* 2016;7(1):e01869-15. doi: 10.1128/mBio.01869-15
58. Щербakov И.Т., Леонтьева Н.И., Филиппов В.С., Грачева Н.М., Соловьева А.И., Виноградов Н.А. Морфология воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с контаминацией *Helicobacter pylori*. *Морфол. ведомости.* 2019;27(3):39–45. doi: 10.20340/mv-mn.19(27).03.39-45
- Shcherbakov I.T., Leont'ieva N.I., Filippov V.S., Grachyova N.M., Solov'yova A.I., Vinogradov N.A. The morphology of the inflammation of the gastric and duodenal mucosa with *Helicobacter pylori* contamination. *Morfologicheskie vedomosti = Morpho-*

- logical Newsletter. 2019;27(3):39–45. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).03.39-45](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).03.39-45)
59. Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В., Чирский В.С., Ерохина А.А., Сварваль А.В. Влияние факторов патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A и Vac A) на предраковые изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2019;(5):67–71. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71
- Pegasheva I.L., Pavlovich I.M., Gordienko A.V., Chyrskiy V.S., Erokhina A.A., Swarwal A.V. Influence of pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* (Cag A and Vac A) on precancerous changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(5):67–71. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-67-71
60. Vernigorodskiy S.V., Sukhan D.S. The role of the CagA gene in the occurrence of the inflammatory response of the gastric mucosa in patients with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Reports of Morphology.* 2018;24(3):11–18. doi: 10.31393/morphology-journal-2018-24(3)-02
61. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(22):2373–2380. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2373
62. Новиков В.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Мохорова Е.В. Особенности иммунного ответа человека на инфицирование *Helicobacter pylori*. *МедиАль.* 2019;(2):55–69. doi: 10.21145/2225-0026-2019-2-55-69
- Novikov V.V., Lapin V.A., Melent'ev D.A., Mохонова Е.В. Features of the human immune response to *Helicobacter pylori* infection. *MediAl = MediAl.* 2019;(2):55–69. [In Russian]. doi:10.21145/2225-0026-2019-2-55-69
63. Jackson S., Beck P.L., Pineo G.F., Poon M.C. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2005;78(2):142–150. doi: 10.1002/ajh.20250
64. Asahi M., Azuma T., Ito S., Ito Y., Suto H., Nagai Y., Tsubokawa M., Tohyama Y., Maeda S., Omata M., Suzuki T., Sasakawa C. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2000;191:593–602. doi: 10.1084/jem.191.4.593
65. Tummuru M.K., Sharma S.A., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 1995;18:867–876. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.18050867.x
66. Negovan A., Iancu M., Fülöp E., Bănescu C. *Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(30):4105–4124. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4105
67. Mendoza E., Duque X., Franco J.I.F., Maldonado E.R., Morán S., Martínez G., Rodríguez A.R., Martínez H. Association between active *H. pylori* infection and iron deficiency assessed by serum hepcidin levels in school-age children. *Nutrients.* 2019;11:2141. doi:10.3390/nu11092141
68. O'Connor H.J., Axon A.T., Dixon M.F. Campylobacter-like organisms unusual in type A (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet.* 1984;2:1091. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91523-x
69. Saito M., Mori A., Irie T., Tanaka M., Morioka M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with pernicious anemia in Japan. *Rinsho Ketsueki.* 2008;49(11):1569–1571. [In Japanese].
70. Kokkola A., Kosunen T.U., Puolakkainen P., Sipponen P., Harkonen M., Laxen F., Virtamo J., Haapiainen R., Rautelin H. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS Journal of Pathology, Microbiology and Immunology.* 2003;111:619–624. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110604.x
71. Rodriguez A.M., Urrea D.A., Prada C.F. *Helicobacter pylori* virulence factors: relationship between genetic variability and phylogeographic origin. *PeerJ.* 2021;9:e12272. doi: 10.7717/peerj.12272
72. Buerkli S., Ndiaye N.F., Cercamondi C.I., Herter-Aeberli I., Moretti D., Zimmermann M.B. Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection in preschool children and young women does not predict iron bioavailability from iron-fortified foods. *Nutrients.* 2019;11:2093. doi:10.3390/nu11092093
73. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H., Ghazvini K., Keikha M. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases. Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021;54(3):359–369. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011
74. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.-H., Genta R.M., de Block C., Hershko C., di Sabatino F. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1):56. doi: 10.1038/s41572-020-0187-8
75. Johnson K.S., Ottemann K.M. Colonization, localization, and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis *in vivo*. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018;41:51–57. doi:10.1016/j.mib.2017.11.019
76. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S. T., Lau H.C.H., Yu J. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 2020; 69:1572–1581. doi:10.1136/gutjnl-2019-319826
77. Колмогорова Т.О., Анчикова Т.А. Роль *Helicobacter pylori* в развитии синдрома избыточного

- бактериального роста. *Доказат. гастроэнтерол.* 2019;8(3):12–18. doi:10.17116/dokgastro2019803112
- Kolmogorova T.O., Anchikova T.A. The role of *Helicobacter pylori* in the development of small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2019;8(3):12–18. [In Russian]. doi:10.17116/dokgastro2019803112
78. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. *РМЖ. Мед. обоз.* 2021;5(6):427–432. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432
- Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoy S.I. Chronic atrophic gastritis: patient management. *RMJ. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry. Medical Review* 2021;5(6):427–432. [In Russian]. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432
79. Crafa P., Russo M., Miraglia C., Barchi A., Moccia F., Nouvenne A., Leandro G., Meschi T., De'Angelis G.L., Di Mario F. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8):93–99. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7946
80. Lahner E., Marzinotto I., Lampasona V., Dottori L., Bazzigaluppi E., Brigatti C., Secchi M., Piemonti L., Conti L., Pillozzi E., ... Annibale B. Autoantibodies toward ATP4A and ATP4B subunits of gastric proton pump H1,K1-ATPase are reliable serological pre-endoscopic markers of corpus atrophic gastritis. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2020;11(10):e00240. doi: 10.14309/ctg.0000000000000240
81. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2021;14:17562848211038771. doi: 10.1177/17562848211038771
82. Franceschi F., Annalisa T., Teresa D.T., Giovanna A., Ianiro G., Franco S., Viviana G., Valentina T., Riccardo L.L., Antonio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(36):12809–12817. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12809
83. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Перетятко О.В., Пуликов А.С., Барон И.И. Структура слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношениями пепсиногенов в сыворотке крови. *Мед. сов.* 2018;(14):114–117. doi:10.21518/2079-701X-2018-14-114-117
- Tsukanov V.V., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V., Peretyatko O.V., Pulikov A.S., Baron I.I. astric mucosa structure in patients with different serum pepsinogen levels and ratios. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(14):114–117. [In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2018-14-114-117
84. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37:375–382. doi: 10.1111/apt.12177
85. Lahner E., Persechino S., Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter.* 2012;17:1–15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x
86. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастродуоденальные заболевания. *Терапевт. арх.* 2015;87(8):103–110. doi:10.17116/terarkh2015878103-110
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Ju.A. *Helicobacter pylori* infection and extragastrroduodenal diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2015;87(8):103–110. [In Russian]. doi:10.17116/terarkh2015878103-110
87. Асатуров А.В., Варзин С.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль аутоиммунологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых. *Педиатр.* 2018;9(6):93–100. doi:10.17816/PED9693-100
- Asaturov A.V., Varzin S.A., Stroeov Yu.I., Churilov L.P., Utekhin V.I. The role of autoimmune reactivity in pathogenesis of complicated forms of peptic ulcer disease in adults and children. *Pediatr = Pediatrician.* 2018;9(6):93–100. [In Russian]. doi:10.17816/PED9693-100
88. Terrell D.R., Beebe L.A., Neas B.R., Vesely S.K., Segal J.B., George J.N. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am. J. Hematol.* 2012;87:848–852. doi: 10.1002/ajh.23262
89. Psaila B., Bussel J.B. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007;21:743–759. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.007
90. Jang J.H., Kim J.Y., Mun Y.C., Bang S.M., Lim Y.J., Shin D.Y., Choi Y.B., Yhim H.Y., Lee J.W., Kook H., on the behalf of Korean Aplastic Anemia Working Party. Management of immune thrombocytopenia: Korean experts recommendation in 2017. *Blood Res.* 2017;52:254–263. doi: 10.5045/br.2017.52.4.254
91. Fan H., Zhu H.L., Li S.X., Lu X.C., Zhai B., Guo B., Yao S.Q., Liu Y. Efficacy of amifostine in treating patients with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Cell Biochem. Biophys.* 2011;59:7–12. doi:10.1007/s12013-010-9100-5
92. Zain M.A., Zafar F., Ashfaq A., Jamil A.R., Ahmad A. *Helicobacter pylori*: An underrated Cause of immune thrombocytopenic purpura. A comprehensive review. *Cureus.* 2019;11(9):e5551. doi:10.7759/cureus.5551
93. Pezeshki S., Saki N., Ghandali M.V., Ekrami A., Avarvand A.Y. Effect of *Helicobacter Pylori* eradication on patients with ITP: a meta-analysis of studies conducted in the Middle East. *Blood Res.* 2021;56:38–43. doi: 10.5045/br.2021.2020189
94. Hwang J.J., Lee D.H., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocy-

- topenic purpura. *Gut Liver*. 2016;10(3):356–361. doi: 10.5009/gnl14483
95. Franchini M., Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2006;17:71–77. doi: 10.1080/095371005000438057
96. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R., Landolfi R., Pola P., Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998;352:878. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60004-9
97. Noonavath R.N., Lakshmi Ch.P., Dutta T.K., Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(22):6918–6923. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6918
98. Aljarad S., Alhamid A., Tarabishi A.S., Tarabishi A.S. # 2, Suliman A., Aljarad Z. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *BMC Hematol*. 2018;18:28. doi: 10.1186/s12878-018-0119-y
99. Sheema K., Ikramdin U., Arshi N., Farah N., Imran S. Role of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet recovery in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2017;2017:9529752. doi: 10.1155/2017/9529752
100. Jackson S., Beck P.L., Pineo G.F., Poon M.C. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am. J. Hematol*. 2005;78:142–150. doi: 10.1002/ajh.20250
101. Bettaieb A., Fromont P., Louache F., Oksenhendler E., Vainchenker W., Duédari N., Bierling P. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1992;80(1):162–169.
102. Bettaieb A., Oksenhendler E., Duedari N., Bierling P. Cross-reactive antibodies between HIV-gp120 and platelet gpIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Clin. Exp. Immunol*. 1996;103(1):19–23. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.917606.x
103. Kim B.J., Kim H.S., Jang H.J., Kim J.H. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:6090878. doi: 10.1155/2018/6090878
104. Asahi A., Nishimoto T., Okazaki Y., Suzuki H., Masaoka T., Kawakami Y., Ikeda Y., Kuwana M. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J. Clin. Invest*. 2008;118(8):2939–2949. doi: 10.1172/JCI34496
105. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E., Shimizu M., Kamiya S., Nagata K., Kumagai Y., Fukunaga Y., Takahashi H. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect. Immun*. 2006;74(1):248–256. doi: 10.1128/IAI.74.1.248-256.2006
106. Rahman Y.A., Wahid Ahmed L.A., Hafez R.M., Ahmed R.M.M. *Helicobacter pylori* and its hematological effect. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;31:332–342. doi: 10.4103/ejim.ejim_103_18
107. Byrne M.F., Kerrigan S.W., Corcoran P.A., Atherton J.C., Murray F.E., Fitzgerald D.J., Cox D.M. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1846–1854. doi: 10.1016/s0016-5085(03)00397-4
108. Scopel-Guerra A., Olivera-Severo D., Staniscuaski F., Uberti A.F., Callai-Silva N., Jaeger N., Porto B.N., Carlini C.R. The impact of *Helicobacter pylori* urease upon platelets and consequent contributions to inflammation. *Front. Microbiol*. 2017;8:2447. doi: 10.3389/fmicb.2017.02447
109. Appelmelk B.J., van Die I., van Vliet S.J., Vandembroucke-Grauls C.M., Geijtenbeek T.B., van Kooyk Y. Cutting edge: carbohydrate profiling identifies new pathogens that interact with dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin on dendritic cells. *J. Immunol*. 2003;170(4):1635–1639. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.1635
110. Volland P., Hafsi N., Zeitner M., Laforsch S., Wagner H., Prinz C. Antigenic properties of HpaA and Omp18, two outer membrane proteins of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun*. 2003;71(7):3837–3843. doi:10.1128/IAI.71.7.3837-3843.2003
111. Holland R.L., Bosi K.D., Harpring G.H., Luo J., Wallig M., Phillips H., Blanke S.R. Chronic *in vivo* exposure to *Helicobacter pylori* VacA: Assessing the efficacy of automated and long-term intragastric toxin infusion. *Sci. Rep*. 2020;10:9307. doi: 10.1038/s41598-020-65787-3
112. Satoh K., Hirayama T., Takano K., Suzuki-Inoue K., Sato T., Ohta M., Nakagomi J., Ozaki Y. VacA, the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, binds to multimerin 1 on human platelets. *Thromb. J*. 2013;11:23. doi: 10.1186/1477-9560-11-23
113. Frydman G.H., Davis N., Beck P.L., Fox J.G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter*. 2015;20:239–251. doi: 10.1111/hel.12200
114. Veneri D., de Matteis G., Solero P., Federici F., Zanuso C., Guizzardi E., Arena S., Gaio M., Pontiero P., Ricetti M.M., Franchini M. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets*. 2005;16:307–311. doi: 10.1080/09537100400028685
115. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P., faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consen-

sus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64:1353–1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252

116. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., Buchanan G., Cines D.B., Cooper N., Cuker A., Despotovic J.M., George J.N., Grace R.F., ... Vesely S.K. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3829–3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966

117. Fock K.M., Katelaris P., Sugano K., Ang T.L., Hunt R., Talley N.J., Lam S.K., Xiao S.D., Tan H.J., Wu C.Y., ... Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;24:1587–1600. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x

118. Masataka K. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(3):714–723. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.714

119. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:714–723. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.714

120. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации. Железододефицитная анемия. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/636/161b822a-e1f6-4c71-a39b-975866e61ff8.docx

National Society of Hematology, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical guidelines. Iron-deficiency anemia. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/636/161b822a-e1f6-4c71-a39b-975866e61ff8.docx [In Russian].

121. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Клинические рекомендации. Витамин-В₁₂-дефицитная анемия. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/634/bb602760-b006-4983-a56e-c3bc333b6151.docx

National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Clinical guidelines. Vitamin B₁₂ deficiency anemia. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/634/bb602760-b006-4983-a56e-c3bc333b6151.docx [In Russian].

122. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf

National Hematological Society. Clinical guidelines. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/631/4a7a26c4-0f1b-4588-b2db-4b99d54d72e5.pdf [In Russian].

Сведения об авторах:

Марина Валериановна Потапова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9809-2294, e-mail: marin9@bk.ru

Нелли Александровна Брояка, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6276-5346, e-mail: n.a.broyaka@mail.ru

Константин Юрьевич Скворцов, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2675-0291, e-mail: kyskvortsov@gmail.com

Елена Владимировна Конобеева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0225-3429, e-mail: tevla@yandex.ru

Information about the authors:

Marina V. Potapova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9809-2294, e-mail: marin9@bk.ru

Nelli A. Broyaka, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6276-5346, e-mail: n.a.broyaka@mail.ru

Konstantin Yu. Skvortsov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2675-0291,

e-mail: kyskvortsov@gmail.com

Elena V. Konobeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0225-3429, e-mail: tevla@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.2022

После доработки 19.04.2022

Принята к публикации 04.05.2022

Received 28.02.2022

Revision received 19.04.2022

Accepted 04.05.2022