



УДК 616.34–002.253

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-126-133>

Роль *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной анемии у детей

Турдиева Ш. Т., Махкамova Г. Т.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, 223, ул Боги-шамол г. Ташкент, 100140 Узбекистан

Для цитирования: Турдиева Ш. Т., Махкамova Г. Т. Роль *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной анемии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 126–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-126-133

✉ Для переписки:

Турдиева**Шохида****Толкуновна**

shohidahon69

@mail.ru

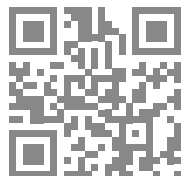
Турдиева Шохида Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры «Семейная медицина № 1»

Махкамova Гульноза Тураходжаевна, к.м.н., ассистент кафедры «Семейная медицина № 1»

Резюме

Обзорная статья посвящена анализу научно-литературных данных изданных за последние 10 лет, посвящённых проблеме изучения роли *Helicobacter Pylori* в развитии железодефицитной анемии у детей и подростков. Даны сравнительные данные отечественных и зарубежных учёных о механизме воздействия *Helicobacter Pylori* (HP) патогенез резистентной железодефицитной анемии у детей.

EDN: PCTVBF



Определено, что на развитие железодефицитной анемии у детей с HP-инфицированностью влияют множество механизмов, следовательно, при лечении детей с данной патологией назначение анти-HP бактериальной терапии с ферротерапии, учётом возрастных особенностей и потребности, является обоснованным.

Ключевые слова: дети; железодефицитная анемия; *Helicobacter Pylori*; хроническая гастродуоденальная патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



The role of *Helicobacter pylori* in the development of iron deficiency anaemia in children

Sh. T. Turdieva, G. T. Makhkamova

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogi-Shamol st., Tashkent, 100140, Uzbekistan

For citation: Sh. T. Turdieva, G. T. Makhkamova The role of *Helicobacter pylori* in the development of iron deficiency anaemia in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 126–133. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-126-133

✉ **Corresponding author:**

Shokhida T. Turdieva
shohidahon69@mail.ru

Shokhida T. Turdieva, DSc (Med), associate professor of the Department "Family Medicine No. 1"; ORCID: 0000-0001-7042-5387, Researcher ID: L-6078-2018, Scopus Author ID: 57189496193; SPIN: 5520-6507

Gulnoza T. Makhkamova, PhD, assistant of the Department "Family Medicine No. 1"; ORCID: 0000-0002-1207-2904

Summary

A review article is devoted to the analysis of scientific and literary data published over the past 10 years, devoted to the problem of studying the role of *Helicobacter pylori* in the development of iron deficiency anaemia in children and adolescents. Comparative data of domestic and foreign scientists on the mechanism of exposure of *Helicobacter pylori* (HP) to the pathogenesis of resistant iron deficiency anaemia in children are given.

It was determined that the development of iron deficiency anaemia in children with HP infection is influenced by many mechanisms, therefore, in the treatment of children with this pathology, the appointment of anti-HP bacterial therapy with ferrotherapy, taking into account age-related characteristics and needs, is justified.

Keywords: children; iron deficiency anaemia; *Helicobacter pylori*; chronic gastroduodenal pathology

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Проблема диагностики и своевременного начала лечения железодефицитной анемии (ЖДА) была и остаётся одним из актуальных проблем современной педиатрии, при этом имеются множество современных литературных данных посвящённых данной теме. По данным ВОЗ (2013), ЖДА страдают 500–600 миллионов людей во всём

мире, и представляет собой главную проблему здравоохранения, особенно в развивающихся странах [1]. Одним из факторов развития ЖДА у детей, является нарушение питания, следовательно, биодоступности алиментарного железа, а также высокий показатель хронических заболеваний ЖКТ [2].

1. Распространённость железодефицитной анемии и *Helicobacter pylori*

Имеются множество литературных данных связывающих развитие ЖДА с *Helicobacter pylori* (НР) инфицированностью пациентов. Сам по себе средняя распространённость *Helicobacter pylori* по всему миру приблизительно составляет около 50%, с наиболее высоким уровнем выявляемости в развивающихся странах (80–90%) и более низким – в Западной Европе (30–50%), Северной Америке (30–40%) и Австралии (20%) [3]. При этом, проблема лечения и профилактики гастродуоденальных заболеваний у детского населения

связанных с НР-инфицированностью является одним из актуальных направлений современной педиатрии [4,5]. Так по данным Р. А. Файзуллиной с соавторами, (2014), распространённость НР-инфицированности у детей с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП) в г. Казани находилась в доверительном интервале 73,6% – 94,2% ($P < 0,05$), а у пациентов с ХГД – 66% – 95% ($P < 0,05$), что свидетельствует о высоком распространении НР-инфицированности среди детей с ХГДП [6].

2. О механизмах влияния гастродуоденальной патологии на усвоение железа

В тоже время как отмечают Д. В. Печкуров и А. А. Романова (2017), пик клинического проявления НР-инфицированности приходит на подростковый период, когда отмечается глубокие нервно-психические и эндокринно-гуморальные сдвиги, обуславливающие морфофункциональную трансформацию органов и систем, предъявляя организму

подростка повышенные адаптационные требования [7]. В нашей предыдущей статье указывали на высокую встречаемость НР-инфицированности среди подростков [8, 9], что также отмечается и другими учёными [10, 11, 12].

Тем не менее, имеются ряд экстрагастральных заболеваний, связанных с данным патогеном, в том

числе несколько гематологических заболеваний, таких как железодефицитная анемия (ЖДА), иммунная тромбоцитопения и дефицит витамина B12 [13, 14]. Огромное количество данных в литературе подтверждает эти ассоциации, достаточным для того, чтобы признать их в последнем отчете консенсуса Maastricht V / Florence European Study Group [15]. Так по данным Sarah Cherian et al., (2008), НР-инфицированность может являться причиной ЖДА у 81,8% инфицированных [16]. Как отмечают Raciño L et al. (2014), клиническое проявление НР-инфицированности в виде хеликобактериоза является серьезной хронической инфекцией, связанной с разнообразным спектром экстрагастральных нарушений, включая ЖДА, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, замедление роста и сахарный диабет [17]. Патогенные механизмы, лежащие в основе связи между *Helicobacter pylori* и этими гематологическими нарушениями, четко не определены, но в ряде исследований достигается хороший гематологический ответ достигается после эрадикационной терапии, подтверждая центральную роль бактерии в данном процессе [15, 18]. В частности, Н.В. Буторина с соавторами (2015), обследовали 156 детей в возрасте от 9 до 17 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которым провели эрадикационную терапию. Эффективность лечения оценивали по клиническим данным, результатам эндоскопического исследования с рН-метрий, и пришли к заключению, что антигеликобактерная терапия оказывает более значимое влияние на динамику клинических проявлений и особенно эндоскопических признаков поражения пищевода [19].

Аналогичного мнения придерживается Р.А. Файзуллина (2010), в своей предыдущей статье [20], указывая, что для *Helicobacter pylori* с целью поддержания своего существования необходимо железо, и у *H.pylori*-позитивных пациентов отмечается более низкий уровень сывороточного ферритина и железа по сравнению с *H. pylori*-негативными пациентами. При этом у пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным

с НР-инфекцией, данные показатели уровня «железного» статуса были наиболее низкими.

По данным Г.Ш. Исаевой и Р.И. Валиевой (2018), при культивировании *H. pylori* in vitro, данный микроорганизм является очень прихотливым, требующий наличие дополнительных факторов (витаминов, микроэлементов), которые усиливают рост данного микроорганизма, и обязательным компонентом среды является добавка 510% крови. То есть для роста микроорганизма немаловажным является наличие железа в составе эритроцитов [21]. Также авторы указывают на важную роль в колонизации *H. pylori* регулятора поглощения железа, который регулирует ионный гомеостаз, окислительный ответ и жгутиковую механику. Аналогичное мнение высказывают и ряд других авторов [22, 23, 24, 25].

Имеется предположение некоторых авторов [18, 26, 27], что развитие ЖДА при НР связано с высоким поглощением алиментарного железа бактериями НР, которые используют его как фактор роста. Другим предположением является то, что в механизме развития ЖДА при хеликобактериозе имеет место секвестрация лактоферрина в зараженной СО, особенно в кардиальном и пилорическом отделе, и нейтрофилов в пределах поверхностного эпителия [28].

Р.А. Файзуллина (2010), указывая, что *Helicobacter pylori* относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа, как и другие грамотрицательные бактерии, вступают в сложные конкурентные взаимоотношения за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидроксоматного типа, в дальнейшем соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых НР уреазой и муциназой с извлечением железа макроорганизма (человека), переваривания гемоглобина и усвоения (ассимилирования) гема с образованием сидерофор, позволяющих извлекать железа макроорганизма [20].

3. Связь между железодефицитной анемией и хеликобактериозом

Одно из возможных объяснений связи причин развития ЖДА при НР – инфицированности является потеря железа при кровотечениях из ЖКТ. Однако, описаны несколько историй болезни и серии случаев, когда при ЖДА на фоне НР гастрита не нашли кровотокающих поражений во время эндоскопии. Тестирование на фекальную скрытую кровь было отрицательное, и анти-НР лечение было связано с решением ЖДА [29].

В исследованиях El Demerdash D. M. et al., (2018), которые проводились среди детей с НР связанной ЖДА, никаких признаков кровотечения из желудочной и дуоденальной слизистой оболочки не наблюдали, и анализ кала на скрытую кровь был отрицателен [30]. Другой версией отношений между НР и ЖДА является развитие НР гастрита, что приводит к нарушению секреции желудочной кислоты и поглощению алиментар-

ного железа [31]. Изменения валентности железа напрямую зависят от соляной кислоты и рН фактора желудочного сока [32]. Эти результаты предполагают, что сниженная секреция кислоты была последствием инфекции НР, с последующим воспалением СО и ухудшением функции кислотной секреции. При ряде исследований определена прямая корреляционная связь между НР и снижением секрецией соляной кислоты (hypochlorhydria рН>4), на фоне значительного уменьшения количество серологического железа и насыщенности трансферрина [33]. Если учесть, что у данных детей отсутствовала атрофия СО желудка, возможно НР мог вызвать hypochlorhydria через увеличение желудочного интерлейкина (IL-1β и фактора некроза опухоли (ФНО)-α, которые ингибируют секрецию кислоты, вызывая парietальный апоптоз клетки [34].

Также имеется мнение, что при хеликобактериозе НР возможно поглощает железо от лактоферрина, с помощью лактоферрин подобного белка, синтезируемого им [34, 35, 36]. В исследовании Doğan Y et al., (2012), отмечали увеличение лактоферрина у НР-инфицированных, но уровень гемоглобин, Ht и ферритина не отличался значительно от неинфицированных НР [37]. Эти результаты не поддерживали гипотезу, что анемия вызывается потерей железа при НР через лактоферрин в желудочной ткани. Авторы пришли к заключению, что увеличение лактоферрина у НР-положительных зависит от процесса воспаления [38]. Cardenas VM et al., (2012), выдвинул предположение, что НР оказывает подавляющий эффект на дуоденальную СО, которые непосредственно ответственны за поглощение железа [39]. Но данным El-Said H. et al., (2017), не имеется существенные различия между показателями железодефицитной анемии у НР-положительными/НР-отрицательными пациентами: гемоглобин ($8,96 \pm 1,8$ против $9,76 \pm 1,4$ g/dL), сывороточное железо ($86 \pm 17,5$ против $87 \pm 18,2$ pg/dL), ферритин ($284,8 \pm 60,5$ против $301,4 \pm 50,1$ ng/dL) или индекс насыщения трансферрина – TSAT ($26,79 \pm 18,42\%$ против $29,83 \pm 18,01\%$ µg/dL) [40].

Если учесть высокое распространённость НР-инфицированности среди детского населения, вероятность наличие у них ЖДА возрастает пропорционально. В частности, по данным С. А. Курилович с соавтор. (2015), отмечается высокая распространённость *H. pylori*-инфекции на всей территории Сибири с инфицированием населения преимущественно в детском и подростковом возрасте (от 34,8% до 70,8%), с широким представителем цитотоксического CagA-позитивного штамма (до 65,2%) [41].

Tsay FW, Hsu PL., (2018), выделяют несколько механизмов связи *Helicobacter pylori* с ЖДА. Во-первых, повышенная потеря железа может быть связана с геморрагическим гастритом, язвенной болезнью и аденокарциномой желудка. Во-вторых, CagA *Helicobacter pylori* участвует в получении железа из интерстициального холотрансферрина, и поглощение железа *Helicobacter pylori* усиливается при росте бактерий. В-третьих, антральный гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, может снижать секрецию кислоты из-за атрофии железы и приводит к снижению поглощения железа из рациона [42]. В тоже время, по данным Samacho-Gomez SM. et al., (2018), у детей с НР-инфицированностью на фоне кишечная метаплазия желудка (GIM) обнаруживается клиника ЖДА. При этом, ассоциация GIM и аденомы/дисплазии и карциномы редко наблюдается у детей, прежде всего потому, что время, необходимое для их развития, приводит человека во взрослую жизнь [43].

На суммировать вышеизложенных данных, то можно отметить несколько гипотез патогенеза развития ЖДА при НР-инфицированности, что более конкретно было описано С. Ю. Терещенко и И. А. Ольховским (2014), [22]:

- Усиленный захват железа *Helicobacter pylori* в свободном виде (алиментарный), а также в виде лактоферрина, с последующей «секвестрацией» железа и усиленного выведения его из циркуляции вследствие быстрого размножения и обновления интрагастрального пула НР. Данное состояние способствует нарушению баланса между поступлением железа и потребностью в нем;
- Опосредованное НР-изменение синтеза гепсидина (белка, играющего ведущую роль в механизмах всасывания железа) в гепатоцитах;
- Конкурентное связывание железа, аскорбиновой кислоты и других витаминов *Helicobacter pylori* в качестве необходимых факторов роста бактерий;
- За счёт повышения интрагастрального pH при хеликобактериозе развивается воспаление слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка с развитием мальабсорбции железа;
- Анемия, связанная с плохо диагностируемыми микропотерями крови через желудочно-кишечный тракт.
- Перераспределительная анемия хронического воспаления, связанная с активацией макрофагов печени и селезенки.

Ранее исследования по изучению эффективности ферротерапии при НР-инфицированности при рандомизированном контролируемом исследовании с использованием плацебо, были проведены среди 43 корейских детей и подростков с ЖДА, которым предварительно провели гастродуоденальную эндоскопию, подтвердив ХГДП [44]. В ходе исследования проведённого в течение 8 недель, в конце первых двух недельного лечения НР, у детей отмечали значительное увеличение гемоглобина, по отношению к детям, которые получали только ферротерапию. Аналогичные результаты были получены и в альтернативных исследованиях [45]. В частности, Franceschi F et al., (2019), в своём статье ссылаются на данные, где указаны результаты исследования 105 пациентов с ЖДА и 70 контрольных лиц, сопоставимых по возрасту и полу, где высокий показатель НР-инфицированности диагностирован у пациентов с рефрактерной ЖДА (61,5%) с положительной корреляцией со средним корпускулярным значением (MCV; $P=0,046$). Кроме того, они наблюдали значительную корреляцию между назначением эрадикационной терапии совместно с ферротерапией, в последующем отмечали увеличением количества гемоглобина ($P<0,001$), MCV ($P<0,001$), сывороточного железа ($P<0,001$) и уровня ферритина ($P<0,001$), [46].

Двойное слепое рандомизированное исследование, выполненное Cardenas VM et al., (2011), в Эль-Пасо, Техас, показало, что после анти-НР терапии у детей было трёхкратное повышение сывороточного железа (SF) по отношению к изначальному уровню, и по отношению к пациентам не получавших соответствующее лечение [39].

Но имеются и противоречивые результаты исследования, в частности Sarker et al., (2008), [47] провели рандомизированное, на основе двойного слепого и контролируемого, исследования

по изучению влияние ферротерапии в комбинации с анти-НР терапией на результативность лечения детей с ЖДА (n=200). Испытание было выполнено в Бангладеше, в регионе с высокой распространенностью хеликобактериоза и ЖДА. Полученные результаты не показали достоверную эффективность лечения ЖДА с помощью только анти-НР терапии [48].

Также имеются другие ряд клинических исследований, доказывающих о значительном влиянии НР на развитие ЖДА у детей [49, 50]. Однако, следует учесть, что большинство вышеупомянутых исследований были выполнены в географических районах, где ЖДА и НР-инфицирование очень распространены, и где много факторов, таких как недоодевание, дефицит витаминов, хронические паразитарные инфекции и малярия [40, 51, 52].

При этом, О. В. Магницкая с соавторами (2014), изучив эффективность комбинированного анти-НР терапии у 132 детей от 2 до 16 лет (по ESPGHAN/NASPGHAN, 2010 г.), и взрослых (n=94, согласно положениям IV Маастрихтского соглашения) проживающих в Волгограде, отметили положительное влияние данной терапии на клиническое проявление ЖДА, как одного из форм осложнений НР-инфицированности [3].

Как отмечают С. Ю. Терещенко, И. А. Ольховский (2014), в соответствии с согласительным документом Европейской (ESPGHAN) и Северо-Американской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов, в настоящее время показаниями к тестированию на инфицированность НР с последующей эрадикацией являются: 1) эндоскопически подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки; 2) рефрактерная к общепринятому лечению железододефицитная анемия; и 3) наличие ближайшего родственника, страдающего раком желудка. Но, авторы придерживаются мнения, что Европейские и Североамериканские рекомендации предназначены для популяций с низкой распространенностью НР-инфицированности, что требует разработки локальных Российских диагностических протоколов [22]. Данное мнение поддерживают и другие авторы, указывая о необходимости комплексного подхода к лечению воспалительных заболеваний пищеварительного тракта у детей с учётом механизмов патологии [53] и возможных осложнений [54]. Следовательно, наиболее очевидным механизмом возникновения ЖДА у детей на фоне НР-инфицированности следует считать конкуренцию за пищевое железо, и данное целесообразно учитывать в процессе лечения детей.

Заключение

Таким образом, на развитие железододефицитной анемии у детей на фоне НР-инфицированности взаимосвязаны множество механизмов патогенеза, следовательно, при лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией назначение анти-НР бактериальной терапии с чередованием ферротерапии является обоснованным.

Литература | References

1. WHO/UNICEF/UNU (2013) Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization. Available: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf Access 05.05.2022.
2. Dubrovskaya M. I., Botkina A. S., Zubova T. V., Davidenko N. V., Lyalikova V. B. Anemia as a leading symptom in lesions of digestive organs in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015;60(5):127–134. (In Russ.)
Дубровская М. И., Боткина А. С., Зубова Т. В., Давиденко Н. В., Ляликова В. Б. Анемия как ведущий симптом при поражении органов пищеварения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(5):127–134.
3. Magnitskaya O. V., Ponomareva Ju. V., Ryazanova A. Ju., et al. The treatment of *H. pylori* infected adults and children in Volgograd: pharmacoepidemiological investigation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014; 10(1): 185–188. (in Russ.)
Магницкая О. В., Пономарева Ю. В., Рязанова А. Ю., Ефимова А. А., Чечеткина Е. М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование терапии *H. Pylori*-инфекции у взрослых и детей Волгограда. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 1 (10): 1185–188.
4. Zaprudnov A. M. Pediatric gastroenterology: Formation, development, prospects for studies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(1):7–15. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2016–61–1–7–15.
Запруднов А. М. Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):7–15. doi: 10.21508/1027–4065–2016–61–1–7–15.
5. Turdieva S. T. The premorbid background and the most significant predictors of the development chronic gastroduodenal pathology in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):78–85. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–78–85.
Турдиева Ш. Т. Преморбидный фон и наиболее значимые предикторы развития хронической гастродуоденальной патологии у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(9):78–85. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-193–9–78–85.
6. Faizullina R. A., Abdullina E. V., Akhmetov I. I. Description of methods for the detection of *Helicobacter pylori* in children with chronic gastroduodenal pathology. *Genes & Cells*. 2014;9(3):312–315. (in Russ.) doi: 10.23868/gc120407.
Файзуллина Р. А., Абдуллина Е. В., Ахметов И. И. Характеристика методов выявления *Helicobacter pylori* у детей с хронической гастродуоденальной

- патологией. *Гены и клетки*. 2014; 3 (9): 312–315. doi: 10.23868/gcl20407.
7. Pechkurov D. V., Romanova A. A. Functional dyspepsia in adolescents: particulars of its etiology, premorbid background, and a comprehensive treatment approach. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(1):48–55. (in Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2017–45–1–48–55
Печкуров Д. В., Романова А. А. Функциональная диспепсия у подростков: особенности этиологии, преморбидного фона, комплексный подход к лечению. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (1): 48–55. doi: 10.18786/2072–0505–2017–45–1–48–55.
 8. Turdieva S. T., Ganieva D. K., Abdurashidova K. B. Chronic gastroduodenal pathology in schoolchildren: the clinical picture and features of the course. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):111–117. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–111–117.
Турдиева Ш. Т., Ганиева Д. К., Абдурашидова Х. Б. Хроническая гастродуоденальная патология у школьников: клиническая картина и особенности течения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):111–117. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–111–117.
 9. Abdurashidova Kh.B., Turdieva Sh.T. [Hematological parameters in chronic gastroduodenal pathology in children]. Collection of materials of the International Youth Forum. Stavropol. 2018, pp. 224–225. (in Russ.)
Абдурашидова Х. Б., Турдыева Ш. Т. Гематологические показатели при хронической гастродуоденальной патологии у детей. Сборник матер. Международ. молодежного форума. Ставрополь. 2018: 224–225.
 10. McOmber M.E., Ching-Nan O.u., Shulman R.J. Effects of Timing, Sex, and Age on Site-Specific Gastrointestinal Permeability Testing in Children and Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Mar;50(3): 269–75. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181aa3aa9.
 11. Murakami T. T., Scranton R. A., Brown H. E., Harris R. B., Chen Z., Musuku S., et al. Management of Helicobacter Pylori in the United States: Results from a national survey of gastroenterology physicians. *Prev Med*. 2017 Jul; 100: 216–222. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.04.021.
 12. Okuda M., Kikuchi S., Mabe K., Osaki T., Kamiya S., Fukuda Y., et al. Nationwide survey of Helicobacter pylori treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int*. 2017 Jan;59(1):57–61. doi: 10.1111/ped.13038.
 13. Kamilova A. T., Geller S. I., Dustmukhamedova D. K., Sultanhodzhaeva S. S., Aliyeva N. P. Status of vitamin D in the food protein induced enterocolitis syndrome in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):117–123. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–117–123.
Камилова А. Т., Геллер С. И., Дустмухамедова Д. Х., Султанходжаева Ш. С., Алиева Н. Р. Статус витамина D при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 161 (1): 117–123. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1–117–123.
 14. Turdyeva Sh. T. Revealing risk factors for development of chronic diseases of the gastroduodenal area in school-age children and adolescents. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(2):63–67. (in Russ.)
Турдыева Ш. Т. Выявление факторов риска развития хронических заболеваний гастродуоденальной зоны у детей и подростков школьного возраста. Вопросы практической педиатрии. 2014; 9 (2): 63–67.
 15. Santambrogio E., Orsucci L. Helicobacter pylori and hematological disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019 Sep;65(3):204–213. doi: 10.23736/S1121–421X.19.02580–7.
 16. Sarah Cherian, Forbes D. A., Cook A. G., Sanfilippo F. M., et al. An Insight into the Relationships between Hepcidin, Anemia, Infections and Inflammatory Cytokines in Pediatric Refugees: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2008;3(12): e4030. doi: 10.1371/journal.pone.0004030.
 17. Pacifico L., Osborn J. F., Tromba V., Romaggioli S., et al. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: A critical update. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1379–401. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1379.
 18. Osamu Toyoshima, Toshihiro Nishizawa, Masahide Arita, Yosuke Kataoka, et al. Helicobacter pylori infection in subjects negative for high titer serum antibody. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 7;24(13):1419–1428. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1419.
 19. Butorina N. V., Zaprudnov A. M., Vakhrushev Y. M. Comparative evaluation of the efficiency of different therapy options for gastroesophageal reflux disease in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015;60(1):49–52. (In Russ.)
Буторина Н. В., Запруднов А. М., Вахрушев Я. М. Сравнительная оценка эффективности различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(1):49–52.
 20. FAJZULLINA R. A. Helicobacter pylori-infection and new opportunities of eradication. *Practical medicine*. 2010; 40: 18–23. (in Russ.)
Файзуллина Р. А. Helicobacter pylori-инфекция и новые возможности ее эрадикации. *Практическая медицина*. 2010; 40: 18–23.
 21. Isaeva G. Sh., Valieva R. I. Biological characteristics and virulence of Helicobacter pylori. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 20(1):14–23. (in Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2018.1.14–23.
Исаева Г. Ш., Валиева Р. И. Биологические свойства и вирулентность Helicobacter pylori. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 1 (20): 14–23. doi: 10.36488/cmasc.2018.1.14–23.
 22. Tereschenko S. Yu., Olkhovkiy I. A. The diagnostic of chronic infection helicobacter pylori in children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;2:48–53. (in Russ.)
Терещенко С. Ю., Ольховский И. А. Диагностика хронической инфекции Helicobacter pylori у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;2: 48–53.
 23. Abdurashidova Kh.B., Turgunova X. T. Study of the sensitivity of Helicobacter Pylori to antibiotics. A collection of materials of the All-Russian Youth Forum with international participation “Science Week 2017”. Stavropol. 2017: 67–68. (in Russ.)
Абдурашидова Х. Б., Тургунова Х. Т. Изучение чувствительности Helicobacter Pylori к антибиотикам. Сборник матер. Всероссийского молодежного форума с международным участием “Неделя науки – 2017”. Ставрополь. 2017: 67–68.
 24. Zahmatkeshan M., Karimi M., Geramizadeh B., Eslaminasab S., Esmailnejad A., Safarpour A. R. Association between Helicobacter pylori Infection and Iron Deficiency Anemia in School-aged Iranian Children. *Indian Pediatr*. 2019 May 15;56(5):387–389.

25. 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.
26. Pacifico L., Anania C., Osborn J. F., Ferrara E., Schiavo E., Bonamico M., Chiesa C. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):323–32. doi: 10.1530/EJE-07–0438.
27. Pacifico L., Anania C., Osborn J. F., Ferraro F., Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010 Nov 7;16(41):5181–94 doi: 10.3748/wjg.v16.i41.5181.
28. Zamani M., Masrou Roudsari J., Zamani V. Hematologic disorder: a manifestation of *Helicobacter Pylori* infection. *Caspian J Intern Med*. 2017; 8: 133–134. doi: 10.22088/cjim.8.2.133.
29. Yang Yu, Shengtao Zhu, Peng Li, Li Min, Shutian Zhang. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract. *Cell Death Dis*. 2018 Oct.; 9(10): 961. doi: 10.1038/s41419–018–0982–2.
30. El Demerdash D. M., Ibrahim H., Hassan D. M., Moustafa H., Nehad M. Tawfik. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Jul-Sep.; 40(3): 219–225. doi: 10.1016/j.htct.2018.02.001.
31. Choi E., Roland J. T., Barlow B. J., O'Neal R., Rich A. E., Nam K. T., Shi C., Goldenring J. R. Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. *Gut*. 2014. Jan.: 31. <http://dx.doi.org/1136/gutjnl-2013–305964>.
32. Schulz C., Schütte K., Koch N., Vilchez-Vargas R., Wos-Oxley M.L., Oxley A. P.A., et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter infection*. *Gut*. 2018; 67(2): 216–225. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312904.
33. Ji-Hyun Seo, Ji-Sook Park, Kwang-Ho Rhee, Hee-Shang Youn. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents in Korea. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018 Oct.; 21(4): 219–233. doi: 10.5223/pghn.2018.21.4.219.
34. Flanagan D. J., Austin Ch.R., Vincan E., Phesse T. J. Wnt Signalling in Gastrointestinal Epithelial Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2018 Apr.; 9(4): 178. doi: 10.3390/genes9040178.
35. Mărginean M. O., Mărginean C. O., Meliț L. E., Voidăzan S., Moldovan V., Bănescu C. The impact of host's genetic susceptibility on *Helicobacter pylori* infection in children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul; 96(30): e7612. doi: 10.1097/MD.00000000000007612.
36. Campuzano-Maya Germán. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28; 20(36): 12818–12838. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12818.
37. Doğan Y., Erkan T., Önal Z., Usta M., Doğusoy G., Çokuğraş F. Ç., Kutlu T. Lactoferrin levels in the gastric tissue of *Helicobacter pylori*-positive and -negative patients and its effect on anemia. *Mediators Inflamm*. 2012; E. 214581. doi: 10.1155 / 2012/214581.
38. Garcia L. S., Arrowood M., Kokoskin E., Paltridge G. P., Pillai D. R., Procop G. W., Ryan N., Shimizu R. Y., Visvesvara G. Laboratory Diagnosis of Parasites from the Gastrointestinal Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Jan.; 31(1): e00025–17. doi: 10.1128/CMR.00025–17.
39. Cardenas V. M., Prieto-Jimenez C. A., Mulla Z. D., Rivera J. O., Dominguez D. C., Graham D. Y., Ortiz M. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 326–332. doi: 10.1097/mpg.0b013e318206870e.
40. El-Said H., Attallah A. B., Ali-Eldin Z. A. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*. 2017 Oct;88(10):177–180. doi: 10.5414/CN109034.
41. Kurilovich SA, Reshetnikov OV. Epidemiological studies in gastroenterology: long-term siberian experience of *Helicobacter Pylori* and related diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 115 (3):4–10. (in Russ.)
Курилович С. А., Решетников О. В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний Сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; 115 (3):4–10.
42. Tsay F. W., Hsu P. I. Review. *H.pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Aug 29;25(1):65. doi: 10.1186/s12929–018–0469–6.
43. Camacho-Gomez S.M., Bernieh A., Saad A. G., Tipnis N. A. Non-*Helicobacter pylori* Gastric Intestinal Metaplasia in Children: A Series of Cases and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018:5930415. doi: 10.1155/2018/5930415.
44. Choe Y. H., Oh Y. J., Lee N. G., Imoto I., Adachi Y., Toyoda N., Gabazza E. C. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Aug;18(8):980–5. doi: 10.1046/j.1440–1746.2003.03098.x.
45. Czumbel I., Quinten C., Lopalco P., Semenza Jan C. Management and control of communicable diseases in schools and other child care settings: systematic review on the incubation period and period of infectiousness. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 199. doi: 10.1186/s12879–018–3095–8.
46. Franceschi F., Covino M., Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1: e12636. doi: 10.1111/hel.12636.
47. Sarker S. A., Mahmud H., Davidsson L., Alam N. H., Ahmed T., Alam N., Salam M. A., Beglinger C., Gyr N., Fuchs G. J. Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1534–42. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.030.
48. Bezmin Abadi A. T., Mobarez A. M. High Prevalence of *Helicobacter pylori* hopQ II Genotype Isolated from Iranian Patients with Gastrointestinal Disorders. *J Pathog*. 2014:842469. doi: 10.1155/2014/842469.
49. Mera R. M., Bravo L. E., Goodman K. J., Yopez M. C., Correa P. Long-term effects of clearing *Helicobacter pylori* on growth in school-age children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar; 31(3):263–6. doi: 10.1097/INF.0b013e3182443fec.
50. Mitchell H., Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *Med J Aust*. 2016 Jun 6;204(10):376–80. doi: 10.5694/mja16.00104.
51. Kasparov EV, Moskalenko OL. Relevance and scientific fields of *Helicobacter pylori* infection study in Siberian children. *In the World of Scientific Discoveries*. 2016; 77 (5): 54–82. (in Russ.) doi: 10.12731/wsd-2016–5–4.

- Каспаров Э. В., Москаленко О. Л. Актуальность и научные направления в изучении *Helicobacter pylori* инфекции у детей Сибири. *В мире научных открытий*. 2016; 77 (5): 54–82. doi: 10.12731/wsd-2016-5-4.
52. Momtaz H., Souod N., Dabiri H., Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol*. 2012 May 7;18(17):2105–11. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2105.
53. Osipenko M. F., Zhuk E. A., Grishchenko N. G., Kolpakova T. A., Nikonov S. D., Poddubnaya L. V. Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist (according to AGA recommendations). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(7):56–61. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-56-61.
- Осипенко М. Ф., Жук Е. А., Грищенко Н. Г., Колпакова Т. А., Никонов С. Д., Поддубная Л. В. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога (по рекомендациям АГА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(7):56–61. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-56-61.
54. Shulyateva N. V., Drozdov V. N., Shikh E. V. Incidence of iron deficiency and its pathogenesis in patients with *H. pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):130–135. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-130-135.
- Шулятьева Н. В., Дроздов В. Н., Ших Е. В. Частота дефицита железа и его патогенез у больных с инфекцией *H. pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(3):130–135. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-130-135.