



Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога (по рекомендациям AGA)

Осипенко М. Ф.¹, Жук Е. А.¹, Грищенко Н. Г.², Колпакова Т. А.¹, Никонов С. Д.³, Поддубная Л. В.¹

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

² ФГБУ НИИ туберкулеза Минздрава России, 630040 г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А

³ ГБУЗ НО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», 630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, дом 14

Для цитирования: 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 AGA). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 56–61. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-56-61

✉ Для переписки:

Жук Елена Альбертовна
ezhuk@mail.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Жук Елена Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Грищенко Николай Геннадьевич, д.м.н., заведующий отделением хирургии

Колпакова Татьяна Анатольевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры туберкулеза (ФПК и ВВП)

Никонов Сергей Данилович, заведующий отделением гравитационной хирургии крови

Поддубная Людмила Владимировна, д.м.н., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии лечебного факультета

Резюме

Железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее распространенным вариантом анемических нарушений, на её долю приходится 41,5% случаев. Согласно данным ВОЗ, явный дефицит железа фиксируется у 30% населения мира, но в два раза чаще наблюдается скрытый дефицит железа. В статье обсуждаются вопросы диагностики железодефицитной анемии в практике врача гастроэнтеролога. Представлен перечень болезней желудочно-кишечного тракта и алгоритмы выявления железодефицитной анемии при них.

Ключевые слова: Железодефицитная анемия, гастроэнтерологические заболевания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...>



Iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist (according to AGA recommendations)

M. F. Osipenko¹, E. A. Zhuk¹, N. G. Grishchenko², T. A. Kolpakova¹, S. D. Nikonov³, L. V. Poddubnaya¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny prospect, 52, 630091

² Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russian Federation, Okhotskaya Ulitsa, 81A, 630040

³ State Regional Novosibirsk Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russian Federation, Ulitsa Vavilova, 14, 630082

For citation: 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;191(7): 56–61. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-56-61

Marina F. Osipenko, MD, PhD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases,

Elena A. Zhuk, MD, PhD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases Department of Propedeutics of Internal Diseases

Nikolay G. Grishchenko, MD, Head of the Department of Surgery

Tatyana A. Kolpakova, MD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Tuberculosis (FPK and GDP)

Sergey D. Nikonov, MD, PhD, Head of the Department of Gravitational Blood Surgery

Lyudmila V. Poddubnaya, MD, PhD, Head of the Department of Phthiopulmonology

✉ **Corresponding author:**

Elena A. Zhuk
ezhuk@mail.ru

Summary

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common type of anemic disorder, accounting for 41.5% of cases. According to the WHO, the clear lack of iron is fixed at 30% of the world's population, but 2 times more likely to observe a latent iron deficiency. The article discusses the diagnosis of iron deficiency anemia in the practice of a gastroenterologist. A list of diseases of the gastrointestinal tract and algorithms for detecting iron deficiency anemia in them are presented.

Keywords: iron deficiency anemia, gastroenterological diseases

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее распространенным вариантом анемических нарушений, на её долю приходится 41,5% случаев. По данным ВОЗ эта патология занимает одно из первых мест среди 38 самых распространенных болезней человека. Явный дефицит железа фиксируется у 30% населения мира, но в 2 раза чаще наблюдается скрытый дефицит железа.

Обсуждаемая анемия относится к клинко-лабораторному синдрому, который характеризуется нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, сопутствует большому числу патологических и физиологических процессов и проявляется признаками анемии и сидеропении [1–3].

В рамках анемического синдрома у пациентов выявляются неспецифические симптомы: головные боли, головокружение, шум в голове, мелькание мушек перед глазами, сердцебиение, одышка, слабость, утомляемость, повышенная усталость, сниженная работоспособность, бледность кожных покровов и слизистых. Проявления сидеропении обусловлены нехваткой железа и включают извращенные вкус и обоняние, глоссит, дисфагию, ангулярный стоматит, сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, койлонихии. Таким образом,

симптомы анемии очень неспецифичные, но снижают качество жизни.

Учитывая высокую распространенность ЖДА, проведение общего анализа крови любому пациенту, обращающемуся к врачу, является важным и актуальным. В общем анализе крови выявляют снижение MCV (Mean Cell Volume, средний объем эритроцитов) ниже 80 fl (фемтолитров), MCH (Mean Cell Hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците) менее 24 пг и MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроците) ниже 30 г/дл. В мазке крови выявляются микроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз.

Пониженный уровень сывороточного железа помогает в диагностике ЖДА только на продвинутой стадии, так как в сыворотке крови находится не более 0,2–0,5% всего железа организма. Нормативный уровень сывороточного железа у женщин 12–25 мкмоль/л, у мужчин 13–30 мкмоль/л. Общая железосвязывающая способность сыворотки крови при ЖДА увеличена и превышает уровень 45–76 мкмоль/л.

На ранних стадиях анемии внимание уделяют пониженным значениям ферритина и трансферрина.

Рисунок 1Лабораторные показатели
железодефицитной анемии

- ✓ MCV ниже 80 фл;
- ✓ MCH менее 24 пг;
- ✓ MCHC ниже 30 г/дл;
- ✓ в мазке крови – микроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз;
- ✓ сниженный уровень ферритина;
- ✓ сниженный уровень трансферрина;
- ✓ сниженный уровень сывороточного железа;
- ✓ общая железосвязывающая способность.

Ферритин – это депо железа в клетках, который является маркером запасов железа и в норме составляет 10–120 нг/мл у женщин и 20–250 нг/мл у мужчин. Трансферрин – транспортный белок, переносящий железо. Железо связывается с трансферрином прочно, но обратимо. Нормативный уровень трансферрина 2,5–3,8 г/л у женщин и 2,15–3,66 г/л у мужчин.

Среди причин ЖДА обсуждают или недостаточное потребление железа, например, при голодании, вегетарианстве и веганстве, нарушенную абсорбцию элемента в двенадцатиперстной и проксимальном отделе тощей кишки в результате синдрома мальабсорбции, резекции желудка с исключением двенадцатиперстной кишки, резекции тонкой кишки, при этом многие пищевые продукты (чай, кофе, вино, продукты, богатые кальцием) уменьшают всасывание железа [1].

Причиной анемии может быть хроническая кровопотеря при разных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С патологией органов пищеварительной системы могут быть связаны дефекты запасов железа, например, при дефектах печеночных макрофагов. Поэтому в алгоритмы выяснения причин ЖДА всегда было включено исследование системы органов пищеварения.

В отличие от хорошо задокументированной ассоциации ЖДА с воспалительными заболеваниями кишечника, распространенность анемии при другой патологии пищеварительного тракта не очень обсуждаема.

Отмечается [4], что грыжа пищеводного отверстия диафрагмы увеличивает риск ЖДА, независимо от коморбидного эзофагита. Частота ЖДА при грыже пищеводного отверстия диафрагмы составляет 8–42%. Причинами являются механическая травма, эрозии или желудочно-пищеводный кислотный рефлюкс. Кровотечение из верхних отделов ЖКТ с последующим формированием ЖДА часто связано с высокой смертностью (3–15%).

Прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) ассоциируется с повреждением верхних и нижних отделов ЖКТ с возможным кровотечением [5,6]. Аспирин в низких дозах увеличивает потерю крови с фекалиями с 0,5 мл/сут до 1–2 мл/сут. Среди пациентов, получавших аспирин в дозах выше 1800 мг/сут, 31% имели кровопотерю более 5 мл/сутки. Это следствие касается и НПВП из группы ингибиторов циклооксигеназы-2. Обычное эндоскопическое исследование не может выявить повреждения ЖКТ, вызванное

приемом НПВП. И только капсульная эндоскопия рекомендуется для выявления микротравм ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП и поступающих с анемией.

Портальная гипертензия у больных с циррозом печени может быть связана с хроническими желудочно-кишечными кровотечениями [7].

Аутоиммунный атрофический гастрит, на фоне которого выявляется гипохлоргидрия или ахлоргидрия, в 20–30% случаев относится к причинам ЖДА [7].

ЖДА – это признанное внегастральное проявление **инфекции *Helicobacter pylori***. Более 50% пациентов с необъяснимой рефрактерностью к терапии ЖДА имеют *Helicobacter pylori* инфицированность. В основе патогенеза обсуждают кровотечение из микроэрозий слизистой желудка, конкуренцию за пищевое железо со стороны бактерий, сниженную концентрацию аскорбиновой кислоты в желудочном соке, влияющую на абсорбцию пищевого железа и активацию провоспалительных цитокинов и гепсидина как ключевых регуляторов гомеостаза железа. Только эрадикационная терапия позволяет устранить ЖДА [8].

Целиакия. Анемия – наиболее частое проявление симптомов глютеновой энтеропатии и выявляется у 32–69% взрослых пациентов [9]. Примерно 80% пациентов с анемией и глютеновой болезнью имеют дефицит железа. Нарушение всасывания железа (из-за атрофии ворсинок слизистой оболочки кишки) и кровопотеря – важные патологические факторы, вызывающие анемию при целиакии. Примечательно, что половина пациентов остаются дефицитными по железу даже через 1–2 года на безглютеновом рационе питания.

Кишечная патология. Кишечная непроходимость, нарушение её моторики, хирургическая резекция, врожденные пороки способствуют снижению абсорбции и невозможности поддерживать белковые запасы, баланс жидкости, электролитов или питательных микроэлементов, в лечении которых парентеральное питание может спасти жизнь пациента [7].

Онкологические процессы ЖКТ. Колоректальная карцинома в 50–60% случаев сопровождается ЖДА. Анемия чаще выявляется при большем размере опухоли и её локализации в правой части толстой кишки. Важно также понимать, что дефицит железа (с анемией или без нее) связан с повышенным риском злокачественного новообразования ЖКТ в первые 2 года после его диагностики [7].

Болезни пищеварительного тракта, при которых часто наблюдается железодефицитная анемия:

- ✓ грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- ✓ микротравматизация желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные средства;
- ✓ портальная гипертензия;
- ✓ аутоиммунный атрофический гастрит;
- ✓ инфицированности *Helicobacter pylori*;
- ✓ целиакия;
- ✓ непроходимость, нарушение моторики, хирургическая резекция, врожденные пороки кишки;
- ✓ колоректальная карцинома;
- ✓ дивертикулярная болезнь;
- ✓ кишечные паразитарные инфекции;
- ✓ хроническими заболеваниями печени, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени.

Рисунок 2

Железодефицитная анемия требует внимания при наличии болезней пищеварительного тракта

Дивертикулярная болезнь – одна из самых частых причин кровотечений из нижних отделов ЖКТ, составляет 30–50% случаев обильных кровопотерь [7].

Кишечные паразитарные инфекции, особенно спровоцированные *T. trichiura* и анкилостомозом, ассоциируются с ЖДА. При анкилостомозе повреждается слизистая оболочка и наблюдаются эндогенные потери железа, тогда как *T. trichiura* и *E. histolytica* способствуют кровотечению, вторгаясь в слизистую оболочку толстой кишки [7].

Среди пациентов с **хроническими заболеваниями печени** 75% имеют ЖДА. Роль играют и кровотечения, и нарушение свертываемости крови из-за снижения синтеза гепатоцитами факторов свертывания и снижение числа тромбоцитов [7]. **Неалкогольная жировая болезнь печени** наблюдается у одной трети взрослых пациентов с дефицитом железа. При этом железодефицит в значительной степени ассоциируется с женским полом, ожирением, более низким потреблением алкоголя, небелой расой и повышенными уровнями провоспалительных цитокинов.

На сегодняшний день рекомендации по исследованию ЖКТ у больных с ЖДА остаются переменными. Начинать с эндоскопического исследования или с неинвазивных методов тестирования? Обязательно ли проводить биопсию желудка для диагностики инфицирования *Helicobacter pylori* или аутоиммунного атрофического гастрита? Назначать ли рутинно биопсию двенадцатиперстной кишки для выявления целиакии? Одинаковыми ли должны быть методы исследования пищеварительного тракта у мужчин и женщин и в разных возрастных группах? Наконец, на какие критерии ЖДА опираться в гастроэнтерологии?

В 2020 году Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация (АГА) разработала Клинические рекомендации [10], в которых обсуждаются перечисленные вопросы.

Эксперты предлагают считать уровень ферритина максимально чувствительным маркером ЖДА в популяции взрослых пациентов и у женщин вне беременности с уровнем гемоглобина ниже 120 г/л

у женщин и ниже 130 г/л у мужчин. Уровень ферритина в диапазоне 15–45 нг/мл с *высокой степенью рекомендации и высокой доказательностью* указывает на ЖДА. При учете уровня ферритина в этом диапазоне удастся уменьшить ложноположительные результаты выявления ЖДА, которые могут потребовать ненужных дополнительных исследований.

Систематический обзор 55 исследований продемонстрировал, что уровень трансферрина ниже 45 нг/мл характеризуется чувствительностью для ЖДА 85% (95% диагностический интервал (ДИ) 82%–87%) и специфичностью 92% (95% ДИ 82%–87%). Уровень ферритина менее 15 нг/мл имеет чувствительность только 59% (95% ДИ 55%–62%) и специфичность 99% (95% ДИ 89%–99%).

Использование в клинической практике уровня ферритина 15–45 нг/мл позволяет достичь приемлемого соотношения между уменьшением частоты невыявления ЖДА и потенциальным вредом от избыточных дополнительных диагностических исследований.

Однако при наличии хронических воспалительных заболеваний любой локализации, хронической болезни почек уровень ферритина не всегда точно отражает запасы железа. В этих случаях могут понадобиться дополнительные исследования, такие как исследование сывороточного железа, С-реактивного белка, коэффициента насыщения трансферрином, изучение величины растворимых рецепторов к трансферрину. Но некоторые из этих показателей не везде доступны для широкого использования.

В то же время эксперты АГА не рекомендуют исследовать уровень ферритина у гастроэнтерологических больных без анемии, нуждающихся в проведении эндоскопического исследования.

При наличии ЖДА и отсутствии гастроэнтерологических симптомов у женщин в период менопаузы и у мужчин рекомендуется проведение двухсторонней эндоскопии (эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и колоноскопии). При наличии симптомов вовлечения пищеварительного тракта диагностика проводится по уже разработанным

алгоритмам. Рекомендация *сильная с умеренной доказательностью*. Рекомендация основывается на том, что в 18 исследованиях было показано, что у женщин в период менопаузы и у мужчин с ЖДА злокачественные образования выявляются в нижних отделах пищеварительного тракта только в 8,9% случаев (95% ДИ 8,3–9,5%), в верхних отделах пищеварительного тракта в 2,0% (95% ДИ 1,7–2,3%). Эндоскопическая диагностика колоректального рака доказала свою прогностическую ценность. Благодаря разработке способов лечения ранняя диагностика колоректального рака позволяет улучшить выживаемость больных. Сходных результатов не получено для онкологических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, хотя по наблюдениям и у этой группы больных ранняя диагностика улучшает прогноз.

Двухсторонняя эндоскопия относится к инвазивным методикам, но этот вариант исследования актуален как для диагностики онкологических, так и других причинных факторов ЖДА: эрозивного эзофагита, пептических язв, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника. Но существующие риски эндоскопического исследования при использовании двухсторонней эндоскопии, а не пробной терапии препаратами железа, у женщин без гастроэнтерологических симптомов в пременопаузе делают рекомендацию *условной с умеренной доказательностью*.

При этом при сборе анамнеза следует обращать внимание на факт донорства, синдром мальабсорбции, диетические причины ЖДА. При выявлении симптомов онкологического процесса в ЖКТ

двухсторонняя эндоскопия становится обязательной. Рекомендация основывается на низкой частоте онкологических заболеваний у людей моложе 50 лет. Так, онкологические заболевания у женщин до менопаузы диагностированы в нижних отделах пищеварительного тракта у 0,9% обследованных (95% ДИ 0,3%–1,9%), в верхних отделах у 0,2% обследованных (95% ДИ 0%–0,9%).

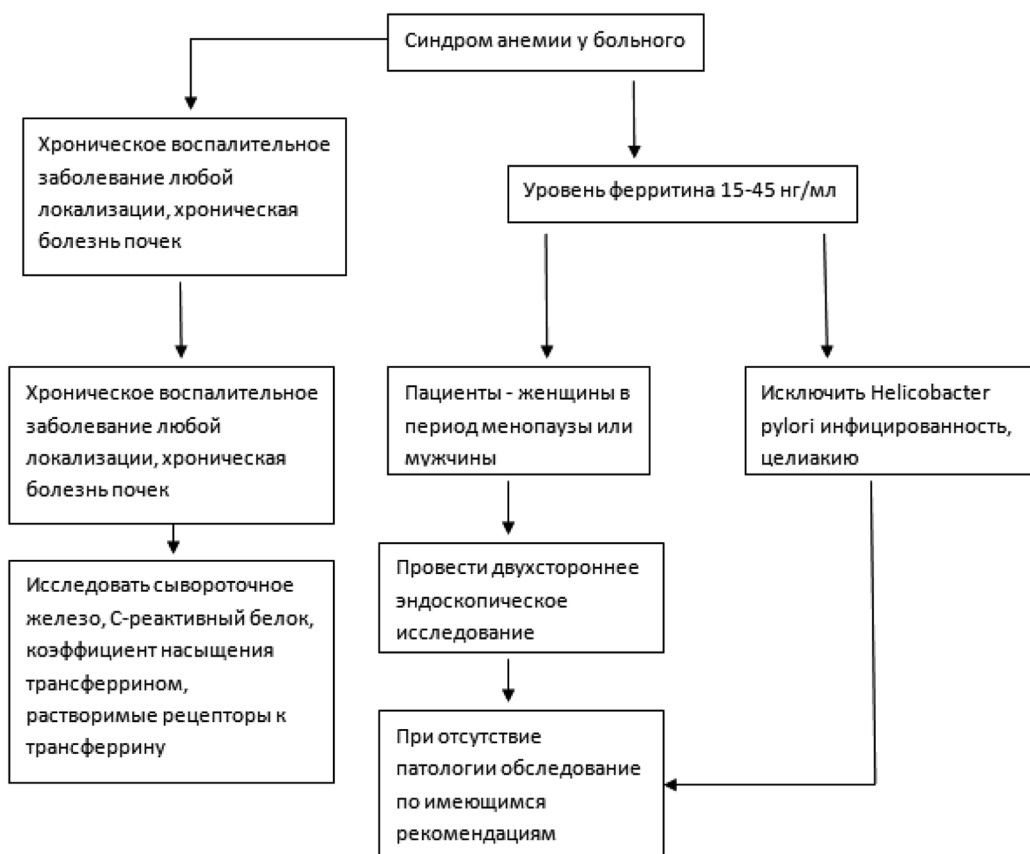
У пациентов с ЖДА без установленной причины анемии после двухсторонней эндоскопии рекомендуется неинвазивное исследование на *Helicobacter pylori* инфицированность. Рекомендация *условная с низкой доказательностью*. Объяснением необходимости такого исследования будет то, что *Helicobacter pylori* является главным этиологическим фактором пептических язв, а также желудочной аденокарциномы. *Helicobacter pylori* инфицированность ассоциируется с формированием атрофического гастрита и гипохлоргидрии, которые способствуют снижению абсорбции железа.

Опубликованы только 3 исследования, 2 из которых проведены на детях, демонстрирующие, что эрадикационная терапия даже без применения препаратов железа способствовала нормализации уровня гемоглобина крови.

Неинвазивные тесты (серологические, исследование антигенов *Helicobacter pylori* в кале, дыхательный тест) характеризуются высокими чувствительностью и специфичностью. Из-за отсутствия на сегодняшний день рандомизированных клинических исследований рекомендация отмечена как *имеющая низкую доказательность*.

Рисунок 3

Алгоритм диагностики гастроэнтерологических причин железодефицитной анемии



АГА не рекомендует биопсию для диагностики атрофического гастрита. Рекомендация *условная с очень низкой доказательностью*. Атрофический гастрит может быть аутоиммунного генеза, но всё же чаще обусловлен *Helicobacter pylori* инфицированностью. Очень мало исследований с хорошо организованным дизайном, в которых бы была подробная характеристика обследованных больных с атрофическим гастритом. Поэтому рекомендация *условная*. Кроме того, на сегодняшний день не разработаны эффективные методы терапии этой патологии.

У асимптомных взрослых пациентов с ЖДА и вероятной целиакией рекомендуется сначала провести серологические тесты, а не биопсию тонкой кишки. Рекомендация *условная с очень низкой доказательностью*. Хотя целиакия – очень частая причина ЖДА, нет консенсуса по диагностике этой патологии. Отсутствуют результаты рандомизированных или обсервационных исследований по сравнению диагностических возможностей серологических тестов и биопсии у асимптомных больных. Учитывая стоимость обследования и уровень инвазивности, характеристика рекомендации оказалась такой. При учете рекомендации следует обращать внимание на частоту встречаемости целиакии в стране, семейную отягощенность по целиакии, наличие сахарного диабета 1 типа как аутоиммунного заболевания у пациента, а также на визуальные изменения двенадцатиперстной кишки при ФЭГДС. При отрицательном серологическом результате необходимость биопсии тонкой кишки

должна быть рассмотрена повторно при неэффективности адекватно проводимой терапии ЖДА.

У асимптомных по пищеварительному тракту пациентов с ЖДА и отрицательным результатом двухсторонней эндоскопии АГА рекомендует проведение пробной терапии препаратами железа, а не использование видеокапсульной эндоскопии. Рекомендация *условная с очень низкой доказательностью*. В 16 исследованиях применение видеокапсульной эндоскопии позволило диагностировать онкологический процесс в тонкой кишке в 1,3% (95% ДИ 0,8%-1,8%). Но все исследования отличались нечеткостью критериев включения. Поэтому на сегодняшний день видеокапсульная эндоскопия рассматривается как имеющая очень низкую доказательную базу у бессимптомных больных, но должна обсуждаться при неэффективности терапии ЖДА и в тех случаях, когда результаты исследования могут повлиять на тактику лечения больного. Например, у больных, получающих по разным показаниям антикоагулянтную или анти-тромбоцитарную терапию.

Таким образом, экспертами АГА проведена большая работа по составлению рекомендаций, кого и как обследовать на предмет гастроэнтерологических причин ЖДА. В силу ограниченности хорошо спланированных клинических исследований многие вопросы остаются открытыми и, несомненно, должны решаться, исходя из местных условий. Но предложенный план диагностики в гастроэнтерологии при наличии ЖДА, однозначно, является очень полезным.

Литература | References

1. National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Federation of Laboratory Medicine, Russian Endoscopic Society Iron deficiency anemia: Clinical guidelines, Moscow. 2020, 36P. (In Russ.)
Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов, Федерация лабораторной медицины, Российское эндоскопическое общество Железодефицитная анемия: Клинические рекомендации, 2020: 36 с.
2. Trukhan D. I., Yurenev G. L., Chusova N. A. Iron deficiency anemia: actual aspects of diagnosis and treatment in the real clinical practice of the therapist. *Therapy*, 2019, no. 1, pp. 172–181. (In Russ.)
Трухан Д. И., Юренев Г. Л., Чусова Н. А. Железодефицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Терапия*, 2019, № 1, с. 172–181.
3. Vertkin A. L., Khovasova N. O., Laryushkina E. D. Iron deficiency anemia at the outpatient stage. *Pharmateca*, 2014, no. 10, pp. 13–19. (In Russ.)
Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Ларюшкина Е. Д. Железодефицитная анемия на амбулаторном этапе. *Фарматека*, 2014, № 10, с. 13–19.
4. Carrott P. W., Markar S. R., Hong J. et al. Iron-deficiency anemia is a common presenting issue with giant paraesophageal hernia and resolves following repair. *J Gastrointest Surg*. 2013, vol. 17, no 5, pp.58–862. doi: 10.1007/s11605-013-2184-7.
5. Laine L., Smith R, Min K. et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006, vol. 24, no 5, pp. 751–767. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03043.x.
6. Graham D. Y., Opekun A. R., Willingham F. F., Qureshi W. A. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005, vol. 3, no 1, pp. 55–59.
7. Stein J., Connor S., Virgin G. et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016, vol. 22, no 35, pp. 7908–7925.
8. Franceschi F., Zuccalà G., Roccarina D., Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014, vol. 11, no 4, pp. 234–242. doi: 10.1038/nrgastro.2013.243.
9. Ko C. W., Siddique S. M., Patel A. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020, vol. 159, no 3, pp. 1085–1094. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.