



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-103-110>



Инфекция *Helicobacter pylori* и гематологические заболевания

Богданов А. Н.¹, Волошин С. В.², Кулибаба Т. Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., д. 7–9, Россия

² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург, 191024, ул. 2-я Советская, д. 16, Россия

Для цитирования: Богданов А. Н., Волошин С. В., Кулибаба Т. Г. Инфекция *Helicobacter pylori* и гематологические заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 103–110. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-103-110

Богданов Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры последипломного медицинского образования

Волошин Сергей Владимирович, к.м.н., доцент, руководитель клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга

Кулибаба Татьяна Германовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

✉ Для переписки:

Богданов Александр Николаевич
anbmapo2008@yandex.ru

Резюме

Инфекция *Helicobacter pylori* выявляется более чем у половины популяции и может быть ассоциирована с гематологическими заболеваниями. В обзоре представлен анализ литературы о связи инфекции *Helicobacter pylori* с MALT-лимфомой, железодефицитной анемией, B12-дефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и другой гематологической патологией.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, MALT-лимфома, железодефицитная анемия, B12-дефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-103-110>

Helicobacter pylori infection and hematological diseases

A. N. Bogdanov¹, S. V. Voloshin², T. G. Kulibaba¹¹ Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya naberejnaya, Saint Petersburg, 199034, Russia² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16, 2-th Sovetskaya str., Saint Petersburg, 191024, Russia

For citation: Bogdanov A. N., Voloshin S. V., Kulibaba T. G. *Helicobacter pylori* infection and hematological diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 103–110. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-103-110

✉ Corresponding author:

Alexander N. Bogdanov

anbmapo2008@yandex.ru

Alexander N. Bogdanov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Postgraduate Medical Education; ORCID: 0000–003–1964–3690

Sergey V. Voloshin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Clinical Department of Hemoblastosis Chemotherapy, Depression of Hematopoiesis and Bone Marrow Transplantation; ORCID: 0000–0003–1784–0375

Tatyana G. Kulibaba, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000–0002–8349–9964

Summary

Helicobacter pylori infection is detected in more than half of the population and may be associated with hematological diseases. The review presents an analysis of literature on communication *Helicobacter pylori* infection with MALT-lymphoma, iron deficiency anemia, B12-deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura and other hematological pathology.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, MALT-lymphoma, iron deficiency anemia, B12-deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) поражает более 50% популяции, чаще в регионах с низким уровнем экономического развития [1]. *H. pylori* – ведущая причина хронического гастрита и язвенной болезни, играет важную роль в развитии аденокарциномы желудка и MALT-лимфомы [2]. В последние десятилетия описана взаимосвязь инфекции *H. pylori* с внегастральными заболеваниями, прежде всего, сердечно-сосудистыми, метаболическими, аллергическими, нейродегенеративными и гематологическими [3–5].

Выделяют две группы болезней системы крови, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*:

1. заболевания, для которых связь считают установленной (MALT-лимфома желудка, железодефицитная анемия, B12-дефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);
2. заболевания, при которых связь с *H. pylori* обсуждается: аутоиммунная нейтропения, антифосфолипидный синдром, плазмоклеточные дискразии, геморрагический васкулит, острый лейкоз, миелодиспластический синдром [6, 7].

H. pylori и MALT-лимфома желудка

Первичные лимфомы желудка являются наиболее частой локализацией экстра nodальных неходжкинских лимфом (НХЛ), на долю которых приходится 30–40% экстра nodальных НХЛ, 4–20% всех НХЛ и 5% первичных опухолей желудка [8, 9]. MALT-лимфома (В-клеточная лимфома маргинальной зоны слизистой лимфоидной ткани) – основная форма первичной НХЛ желудка, патогенетически связанная с инфекцией *H. pylori* [9, 10].

Открытие роли *H. pylori* в патогенезе MALT-лимфомы желудка изменило подходы к лечению

и прогноз при этом заболевании. Терапией первой линии на ранних стадиях является эрадикация *H. pylori* по схемам, рекомендованным при лечении язвенной болезни у взрослых пациентов. После подтвержденной эрадикации *H. pylori* показано динамическое наблюдение. При неблагоприятных хромосомных aberrациях [t (11; 8)] после эрадикационной терапии назначают ритуксимаб или лучевую терапию, на более поздних стадиях проводится противоопухолевая терапия ритуксимабом или по программам химиотерапии фолликулярных лимфом [9, 10].

H. pylori и железодефицитная анемия

Дефицит железа (ДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА) – важная проблема здравоохранения в связи с частотой этой патологии, затрагивающей 25% популяции и негативным влиянием ДЖ и ЖДА на качество жизни, заболеваемость и летальность [6; 11].

Впервые взаимосвязь ЖДА с инфекцией *H. pylori* описана в 1991 году у 15-летней девушки с повторными синкопальными состояниями на фоне ЖДА и *H. pylori*-ассоциированного геморрагического гастрита, при этом анемия купировалась после эрадикационной терапии без использования препаратов железа [12]. Эти данные были подтверждены другими авторами и послужили основанием для разработки алгоритма лечения ЖДА при инфекции *H. pylori*. В странах с высоким уровнем инфицированности рекомендовалось исследование на наличие *H. pylori* и антихеликобактерная терапия при выявлении инфекции, при негативном результате – обследование для выяснения причины ЖДА и лечение препаратами железа, в странах с низкой частотой *H. pylori* – ферротерапия после диагностики ЖДА [13].

При метаанализе 5 рандомизированных контролируемых исследований связь между инфекцией *H. pylori* ЖДА была подтверждена [14]. При анализе результатов 16 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 956 пациентов, установлена достоверно более высокая эффективность сочетания эрадикационной терапии и препаратов железа по конечному уровню гемоглобина, сывороточного железа и ферритина по сравнению с пациентами, получавшими только препараты железа [15]. Аналогичные результаты получены отечественными авторами: при анализе результатов лечения пациентов с инфекцией *H. pylori* и ЖДА неясной этиологии курс антихеликобактерной терапии в сочетании с препаратами железа оказался более эффективным по приросту концентрации гемоглобина и улучшению параметров феррокинетики по сравнению с группой больных, получавшими препараты железа без эрадикации *H. pylori* [16].

Эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта (фиброгастроскопия, фиброколоноскопия) не позволяют установить причину у значительной части пациентов, что требует проведения скрининга на целиакию, аутоиммунный гастрит и *H. pylori* [17]. Более 50% пациентов с необъяснимой рефрактерной ЖДА имеют активную инфекцию *H. pylori* и в 64–75% случаев излечиваются после эрадикационной терапии [17].

Возможные механизмы развития ЖДА при инфекции *H. pylori* включают:

1. увеличение потери железа в связи с геморрагическим гастритом или язвой желудка [6; 18];
2. поглощение железа из интерстициального голотрансферрина белком *H. pylori* CagA [19];
3. снижение секреции соляной кислоты и абсорбции железа при атрофическом гастрите, ассоциированном с *H. pylori* [6; 20].

В генезе ДЖ при инфекции *H. pylori* может иметь значение увеличение уровня гепсидина вследствие воспаления слизистой оболочки желудка [6]. Гепсидин, полипептидный гормон, синтезирующийся в печени, регулирует обмен железа в организме: при снижении его уровня всасывание железа из энтероцитов и поступление из макрофагов увеличивается (при ЖДА), повышение гепсидина блокирует эти процессы, что характерно для анемии хронических заболеваний – АХВЗ [21]. В клинической практике ЖДА и АХВЗ часто сочетаются [22]. Имеются данные об увеличении уровня гепсидина при инфекции *H. pylori* [23], что сопровождается снижением ответа на лечение препаратами железа [24] и снижением концентрации гепсидина после эрадикационной терапии *H. pylori* [25].

Мнение о необходимости проведения эрадикационной терапии при ЖДА неясного генеза нашло отражение в консенсусах на IV и V Маастрихтских симпозиумах по инфекции *H. pylori* [26; 27].

В последние годы появились сообщения об отсутствии связи между инфекцией *H. pylori* и ЖДА. Tseng D.S. и соавторы [28] из 446 938 больных анемиями после использованных критериев исключения (возраст менее 18 и старше 89 лет, злокачественное новообразование, другой генез анемического синдрома, отсутствие эндоскопических исследований желудочно-кишечного тракта, неполноценное лабораторное обследование, в том числе на *H. pylori*, предшествующее лечение по поводу инфекции *H. pylori*) отобрали 508 пациентов от 18 до 75+ лет с ЖДА и инфекцией *H. pylori*, подтвержденной уреазным дыхательным или серологическим тестом, биопсией слизистой оболочки желудка с гистологическим исследованием биоптата, исследованием кала на антиген *H. pylori*. При фиброгастроскопии и фиброколоноскопии другие причины ЖДА были исключены, эрадикационную терапию получили 408 человек. Влияния эрадикации *H. pylori* на результаты лечения ЖДА, оцениваемого по концентрации гемоглобина и ферритина в течение двух лет после окончания лечения, не выявлено.

Другими авторами [29] проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование 1253 пожилых пациентов (средний возраст 61 год). Из исследования исключены больные с кровопотерей из желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопии, целиакией, аномальными результатами биопсии тонкой кишки, предшествующим лечением инфекции *H. pylori* и препаратами железа. В конечную выборку вошли 523 пациента, у 103 из которых была выявлена инфекция *H. pylori* (по данным уреазного теста и гистологического исследования слизистой оболочки желудка) и у 28 – ЖДА (снижение концентрации гемоглобина и ферритина). Связи между инфекцией *H. pylori*, частотой ЖДА и дефицита железа не установлено.

При обследовании 646 китайских мужчин старческого возраста (средний возраст 79 лет) установлено, что при инфекции *H. pylori* достоверно выше частота анемии, коморбидных заболеваний

и концентрация СРБ, однако зависимости между НР-статусом и уровнем сывороточного железа и ферритина не выявлено [30].

По мнению экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации роль инфекции *H. pylori* как причины ЖДА у взрослых неизвестна. В связи с высокой стоимостью биопсии слизистой оболочки желудка и сомнениями в эффективности эрадика-

ционной терапии у больных ЖДА неясного генеза в случае отсутствия патологии при фиброгастроскопии и фиброколоноскопии показано проведение неинвазивных тестов для выявления *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении этой инфекции [31]. В российских клинических рекомендациях по ЖДА необходимость обследования на *H. pylori* и проведение эрадикационной терапии отсутствуют [32].

***H. pylori* и В12-дефицитная анемия**

В12-дефицитная анемия при инфекции *H. pylori*, описанная в 1984 году, была первой экстрагастральной манифестацией данной патологии [33]. Через несколько лет установлена бактериальная колонизация слизистой оболочки желудка при активном хроническом гастрите [34]. Вскоре был разработан алгоритм лечения В12-дефицитной анемии при инфекции *H. pylori*. В странах с высоким уровнем инфицированности рекомендовалось исследование на наличие *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении инфекции, при негативном результате – обследование для выяснения причины В12-дефицитной анемии и лечение витамином В12, в странах с низкой частотой *H. pylori* – лечение препаратами витамина В12 после диагностики анемии [13].

Данные о взаимосвязи В12-дефицитной анемии и инфекции *H. pylori* противоречивы. С одной стороны, при В12-дефицитной анемии бактерии *H. pylori* практически не проникают в слизистую оболочку желудка [35], что обусловлено особенностями иммунологического ответа, в частности, наличие антител к париетальным клеткам

и внутреннему фактору [36]. С другой стороны, при *H. pylori* имеется малабсорбция микроэлементов, что может приводить к В12-дефицитной анемии. При обзоре 17 исследований с участием 2454 пациентов была показана связь между низким уровнем витамина В12 в сыворотке крови и инфекцией *H. pylori* [37]. Отмечается корреляция между снижением концентрации витамина В12 и повышением гомоцистеина как дополнительного маркера дефицита витамина В12 и увеличение уровня витамина В12 и снижение гомоцистеина после эрадикационной терапии [38].

Большинство работ основаны на определении корреляции НР-статуса и уровня витамина В12 (теста с недостаточной чувствительностью и специфичностью), рандомизированных клинических исследований по оценке эффекта эрадикации *H. pylori* на дефицит витамина В12 не проводилось [3].

В российских клинических рекомендациях необходимость обследования на *H. pylori* и антихеликобактерной терапии при В12-дефицитной анемии отсутствуют [39].

***H. pylori* и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура**

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется изолированной тромбоцитопенией (менее $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов в периферической крови) при отсутствии других причин [40]. При вторичной ИТП триггером выступает врожденное или приобретенное заболевание, в т.ч. хроническая инфекция или аутоиммунная патология [40].

Впервые об ассоциации ИТП и инфекции *H. pylori* сообщили Gasbarrini A. и соавторы, которые отметили достоверное увеличение количества тромбоцитов после эрадикационной терапии у больных ИТП, инфицированных *H. pylori* [41]. Вскоре сходные сообщения были опубликованы в Японии [42], Италии [43] и Турции [44].

За несколько лет в Европе, Азии и Америке в общей сложности обследовано 2074 больных с ИТП, из которых было инфицировано *H. pylori* 1410 человек, получили антихеликобактерную терапию 1204 пациента. Достоверное увеличение уровня тромбоцитов отмечено в 56,9% случаев, причем количество ответивших на эрадикацию различалось в различных регионах: 48,6% в Европе, 58,6% в Азии, 82,8% в Америке [45]. Исследования, проведенные в Испании [46], Франции [47] и США [48], ассоциации между *H. pylori* и ИТП не выявили, что может быть обусловлено низкой частотой патогена в этих регионах [6].

На основании полученных данных разработан алгоритм лечения ИТП при инфекции *H. pylori*, аналогичный таковому при ЖДА и В12-дефицитной анемии. В странах с высокой инфицированностью рекомендовано исследование на *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении инфекции, при негативном результате – обследование для выяснения причины ИТП и лечение заболевания, в странах с низкой частотой *H. pylori* – лечение ИТП [13].

Патогенез ИТП при инфекции *H. pylori* до конца неясен и, вероятно, является многофакторным. Предполагаемые механизмы ассоциации включают:

1. генетически обусловленную чувствительность к ИТП при инфекции *H. pylori* за счет полиморфизма в аллеле ИЛ-1 β (C-511 T), который отсутствует у неинфицированных больных ИТП [49];
2. модуляцию баланса рецепторов Fc γ и Fc γ RIIb, что приводит к повышению аутореактивности моноцитов и выработке антитромбоцитарных аутоантител [50];
3. молекулярную мимикрию между мембранными гликопротеинами тромбоцитов и аминокислотными последовательностями факторов вирулентности *H. pylori*, прежде всего CagA и уреазой B [51; 52].

Сведения об эффективности антихеликобактерной терапии при ИТП противоречивы. Имеются данные о достоверном увеличении количества тромбоцитов примерно у 50% больных хронической ИТП после эрадикации *H. pylori*, однако эти работы включают серию случаев [53;54], ряд рандомизированных исследований не выявили такой зависимости [55; 56].

Последний метаанализ по оценке результатов эрадикационной терапии при хронической ИТП (длительностью более 12 месяцев) проведен в 2018 году. Проанализировано 6 рандомизированных исследований, в том числе 4 у детей и 2 – у взрослых. Общее количество обследованных больных – 241, в том числе 61 взрослый пациент. Установлен значительный терапевтический эффект антихеликобактерной терапии: количество пациентов с полным (количество тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$) и частичным ответом (количество

тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$) у взрослых пациентов в одном исследовании составило 46%, в другом – 66% [57]. Авторы отметили ограничения своего исследования, обусловленные ограниченным размером выборки, неоднородностью методов выявления инфекции, этническим составом больных (5 исследований проведены в Азии и 1 – в Южной Африке) и сделали вывод о необходимости проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований [57].

В настоящее время исследования для выявления инфекции *H. pylori* (предпочтительны уреазный тест и выявление антигена *H. pylori* в кале) рекомендуются в странах с высокой частотой инфекции, при отягощенном язвенном анамнезе и/или клинических проявлениях язвенной болезни [58–60]. Необходимость эрадикации *H. pylori* при ИТП в международных и отечественных рекомендациях отсутствует [58–60].

***H. pylori* и другие гематологические нарушения**

Гематологические нарушения, ассоциация которых с инфекцией *H. pylori* обсуждается, включают аутоиммунную нейтропению, антифосфолипидный синдром, геморрагический васкулит, плазмоклеточные дискразии, острый лейкоз, миелодиспластический синдром.

Аутоиммунная нейтропения со снижением количества нейтрофилов до $0,4 \times 10^9/\text{л}$ и нормализацией лейкоцитарной формулы после эрадикационной терапии описана в 2002 году [61]. Эти данные были подтверждены другими авторами [62], поэтому исследование на *H. pylori* рекомендуется включать в план обследования пациентов с аутоиммунной нейтропенией [45].

Антифосфолипидный синдром при инфекции *H. pylori* единственный раз был описан в 2001 году у 33-летней женщины с преэклампсией, сопровождавшейся гемипарестезией, слабостью в нижних конечностях и повышением уровня антифосфолипидных антител. Эрадикационная терапия привела к значительному уменьшению клинической симптоматики и нормализацией концентрации антифосфолипидных антител, что позволило авторам предположить связь антифосфолипидного синдрома с *H. pylori* [63].

Геморрагический васкулит у 2-летнего мальчика с *H. pylori* описан в Германии в 1996 году [64]. Аналогичные случаи с обратным развитием

геморрагического синдрома после эрадикационной терапии отмечены у взрослых пациентов [65, 66].

Плазмоклеточные дискразии (моноклональная гаммапатия неясного генеза, множественная миелома, солитарная плазмоцитома, макроглобулинемия Вальденстрема) относятся к наиболее частым клональным заболеваниям системы крови у пожилых пациентов [67]. Моноклональная гаммапатия неясного генеза и солитарные плазмоцитомы могут развиваться вследствие хронической антигенной стимуляции В-лимфоцитов *H. pylori* и купироваться после эрадикационной терапии [68; 69], однако это мнение разделяют не все авторы [70].

Имеются описания миелодиспластического синдрома и детского острого лейкоза при инфекции *H. pylori*, причем авторы считают связь с инфекцией предположительной и требующей дальнейшего подтверждения [71; 72].

У пациентов с наследственными геморрагическими заболеваниями (гемофилия А и В, болезнь Виллебранда) инфекция *H. pylori* является фактором риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, этим пациентам рекомендуется скрининг на *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении инфекции [73; 74]. Аналогичная тактика рекомендуется у пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию [75], нестероидные противовоспалительные препараты и аспирин [76].

Выводы

1. В настоящее время значение инфекции *H. pylori* доказано только для развития MALT-лимфомы желудка, эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии при этом заболевании.
2. Для определения взаимосвязи *H. pylori* с железодефицитной анемией, В12-дефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и другими гематологическими заболеваниями необходимы рандомизированные клинические исследования.

Литература | References

1. Diaconu S., Predescu A., Moldoveanu A., et al. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017 Apr-Jun; 10(2): 112–117.
2. Robinson K., Atherton J. C. The spectrum of *Helicobacter*-mediated diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021; 16:123–144. doi: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949
3. Tsay F-W., Hsu P-I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018; 25: 65. doi: 10.1186/s12929-018-0469-6
4. Gravina A. G., Zagari R. M., De Musis C., et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 7; 24(29): 3204–3221. doi: 0.3748/wjg.v24.i29.3204
5. Santos M. L. C., de Brito B. B., da Silva F. A., et al. *Helicobacter pylori* infection: beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 28; 26(28): 4076–4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076
6. Campuzano-Maya G. *Helicobacter pylori* and hematologic diseases, extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection – an overview. Bruna Maria Roesler, IntechOpen. doi: 10.5772/62971
7. Jee S. R. *Helicobacter pylori* and hematologic diseases. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*. 2020;20(1):11–20. doi: 10.7704/kjhugr.2019.047
8. Müller A. M. S., Ihorst G., Mertelsmann R., Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005 Jan;84(1):1–12.
9. Filip P. V., Curiureanu D., Diaconu L. S., et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2018 Jul-Sep; 11(3): 187–193. doi: 10.25122/jml-2018-0035
10. Ptushkin V. V., Poddubnaya I. V., Osmanov E. A., et al. Marginal zone lymphoma. Clinical guidelines. Moscow. 2020. 55 P. (in Russ.)
Птушкин В. В., Поддубная И. В., Османов Е. А. и др. Лимфома маргинальной зоны. Клинические рекомендации. М. 2020. – 55 с.
11. Chaparro C. M., Suchdev P. S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1450(1): 15–31.
12. Blecker U., Renders F., Lanciers S., et al. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr*. 1991;150(8):560–561.
13. Pounder R. E., Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9 Suppl 2: 33–39.
14. Qu X. H., Huang X. L., Xiong P., et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(7):886–896.
15. Yuan W., Li Y., Yang K., et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(6):665–676.
16. Mayev I. V., Kochetov S. A. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in iron-deficiency anemia: features of comprehensive treatment approach. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):29–36. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-29-36
Маев И. В., Кочетов С. А. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):29–36. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-29-36
17. Hershko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123:326–333.
18. Tan H. J., Goh K. L. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis*. 2012;13:342–349.
19. 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.
20. Capurso G., Lahner E., Marcheggiano A., et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1753–1761.
21. Pagani A., Nai A., Silvestri L., Camaschella C. Hcpidin and anemia: a tight relationship. *Front Physiol*. 2019; 10: 1294. doi: 10.3389/fphys.2019.01294
22. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: a review. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18: 373–379. doi: 10.1111/ggi.13194
23. Sato Y., Yoneyama O., Azumaya M., et al. The relationship between iron deficiency in patients with *Helicobacter pylori*-infected nodular gastritis and the serum prohepcidin level. *Helicobacter*. 2015; 20: 11–18. doi: 10.1111/hel.12170
24. Ozkasap S., Yarli N., Isik P., et al. The role of prohepcidin in anemia due to *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:425–431.
25. Azab S. F., Esh A. M. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol*. 2013; 92: 1477–1483. doi: 10.1007/s00277-013-1813-2
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646–64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
27. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
28. Tseng D. S., Li D., Cholleti S. M., et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J*. 2019;23: 18–195. doi: 10.7812/TPP/18-195
29. John J., Baltodano J. D., Mehta N., et al. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018 Aug; 6(3): 215–220. doi: 10.1093/gastro/goy001
30. Hou B., Zhang M., Liu M., et al. Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. *BMC Infectious Diseases*. 2019. 19(1). doi:10.1186/s12879-019-3849-y
31. Rockey D. C., Altayar O., Falck-Ytter Y., Kalmaz D. AGA Technical review on gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020;159 (3):1097–1119.
32. Lukina E. A., Tsvetaeva N. V., Dvirnyk V. N. Iron deficiency anemia. Clinical guidelines. Moscow. 2020. 34 p. (in Russ.)
Лукина Е. А., Цветаева Н. В., Двирнык В. Н. Железодефицитные анемии. Клинические рекомендации. М., 2020. – 34 с

33. O'Connor H.J., Axon A. T., Dixon M. F. Campylobacter-like organisms unusual in type a (pernicious anaemia) gastritis. *Lancet*. 1984;2(8411):1091.
34. Warren J.R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1:1273–1275.
35. Fong T.L., Dooley C.P., Dehesa M., et al. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology*. 1991; 100: 328–332.
36. Valle J., Kekki M., Sipponen P., Ihamaki T., Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1996; 31: 546–550.
37. 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
38. Marino M.C., de Oliveira C. A., Rocha A. M., et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007; 56: 469–474.
39. Lukina E. A., Tsvetaeva N. V., Dvirnyk V. N. B12 deficiency anemia. Clinical guidelines. Moscow. 2020. 28 p. (in Russ.)
Лукина Е. А., Цветаева Н. В., Двирнык В. Н. В12-дефицитная анемия. Клинические рекомендации. М., 2020. – 28 с.
40. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386–2393. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503
41. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R., et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998;12:878. doi: 10.1016/S0140-6736 (05) 60004-9
42. Tohda S., Ohkusa T. Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Hematol*. 2000; 65: 329–330.
43. Grimaz S., Damiani D., Brosolo P., et al. Resolution of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori*: a case report. *Haematologica*. 1999; 84: 283–284.
44. Kurekci A.E., Atay A. A., Sarici S. U., Ozcan O. Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21: 593–596.
45. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 12818–12838. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12818
46. Jarque I., Andreu R., Llopis I. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001; 115: 1002–1003.
47. Michel M., Khellaf M., Desforges L., et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1033–1036.
48. Ahn E.R., Tiede M. P., Jy W., et al. Platelet activation in *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematol*. 2006; 116: 19–24.
49. Satoh T., Pandey J. P., Okazaki Y., et al. Single nucleotide polymorphism of interleukin-1beta associated with *Helicobacter pylori* infection in immune thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens*. 2009;73:353–357.
50. Asahi A., Nishimoto T., Okazaki Y., et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc gamma receptor balance toward inhibitory Fc gamma RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest*. 2008;118:2939–2949.
51. Kodama M., Kitadai Y., Ito M., et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2007;12:36–42.
52. Bai Y., Wang Z., Bai X., et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2009; 89: 142–149. doi: 10.1007/s12185-008-0247-4. 68
53. Franchini M., Cruciani M., Mengoli C., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60(2):237–246.
54. 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(4):239–251. doi: 10.1111/hel.12200
55. Suzuki T., Matsushima M., Masui A., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura- a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(6):1265–1270. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41641.x
56. Tsutsumi Y., Kanamori H., Yamato H., et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology*. 2005; 84 (12): 807–811. doi: 10.1007/s00277-005-1071-z
57. Kim B. J., Kim H. S., Jang H. J., et al. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 6090878. doi: 10.1155/2018/6090878
58. British Society for Haematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120: 574–596.
59. Provan D., Arnold D. M., Bussell J. B., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26; 3(22): 3780–3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812
60. Melikyan A. L., Pystovaya E. I., Tsvetaeva N. V. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Moscow. 2018. 67 p. (in Russ.)
Меликян А. Л., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых. М.: 2018–67 с
61. Gupta V., Eden A. J., Mills M. J. *Helicobacter pylori* and autoimmune neutropenia. *Clin Lab Haematol*. 2002;24:183–185.
62. Papadaki H. A., Pontikoglou C., Eliopoulos D. G., et al. *Helicobacter pylori* infection is probably the cause of chronic idiopathic neutropenia (CIN)-associated splenomegaly. *Am J Hematol*. 2006;81:142–144.
63. Cicconi V., Carloni E., Franceschi F., et al. Disappearance of antiphospholipid antibodies syndrome after *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med*. 2001;111:163–164.

64. Reinauer S., Megahed M., Goerz G., et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:876–879.
65. Grivceva-Panovska V., Grivceva Stadelova K., Serafimovski V. Henoch-Schönlein purpura in an adult patient: extragastric, cutaneous manifestation of *Helicobacter pylori* infection. *Prilozi.* 2008;29:291–301.
66. Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med.* 2009;48:847–851.
67. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749–757.
68. Malik A.A., Ganti A.K., Potti A., et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:1371–1374.
69. Kato K., Sugitani M., Nagata T., Nishinarita S., et al. A case of gastric plasmacytoma associated with *Helicobacter pylori* infection: improvement of abnormal endoscopic and EUS findings after *H. pylori* eradication. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:352–355.
70. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Plevak M.F., et al. *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2002;119:706–708.
71. Lehtinen M., Ogmundsdottir H.M., Bloigu A., et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol.* 2005;162:662–667.
72. Diamantidis M.D., Ioannidou-Papagiannaki E., Kountouras J., et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Greek patients with myelodysplastic syndromes. *ActaHaematol.* 2010;124:141–149.
73. Dolatkhan R., Khoshbaten M., Asvadi Kermani I., et al. Upper gastrointestinal bleedings in patients with hereditary coagulation disorders in Northwest of Iran: prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1172–1177.
74. Braden B., Wenke A., Karich H. J., et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection in patients with hemophilia or von Willebrand's syndrome. *Helicobacter.* 1998;3:184–187.
75. Tincani E., Bertoni G., Silingardi M., et al. *Helicobacter pylori*, a frequent and potentially dangerous guest in the gastroduodenal mucosa of anticoagulated patients. *Am J Med.* 2000;108:165–167.
76. Song H.J., Kwon J.W., Kim N., Park Y.S. Cost effectiveness associated with *Helicobacter pylori* screening and eradication in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or aspirin. *Gut Liver.* 2013;7:182–189.