



## ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ

*Худайбергана Н. Х., Азимова М. М., Абзалова Д. А.*

*Ташкентская медицинская академия*

**Аннотация.** Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности в России хронической инфицированности детей *Helicobacter pylori* (HP). Пораженность составляет от 50-80% в зависимости от региона и возраста обследованных. Имеющиеся к настоящему времени рекомендации Maastricht IV по диагностике и лечению HP-инфекции у взрослых не могут быть в полной мере использованы в детско-подростковой популяции. Недавно опубликованный совместный согласительный документ Европейской и Северо-Американской ассоциаций детских гастроэнтерологов предназначен для популяций с низкой распространенностью HP-инфекции и определенным профилем лекарственной устойчивости. Существует настоятельная необходимость разработки современного локального алгоритма, касающегося диагностики, лечения и контроля эрадикации HP-инфекции у детей и подростков в России. Представлен анализ приемлемости использования в российских условиях современных международных согласительных документов, касающихся диагностики хронической HP-инфекции у детей. Используются данные согласительного документа Европейской (ESPGHAN) и Северо-Американской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов, отдельные оригинальные исследования и собственный клинический опыт. Обсуждаются преимущества и недостатки существующих методов лабораторной диагностики HP-инфекции. Рассматриваются подходы к использованию отдельных диагностических методов и предлагаются расширенные показания к выявлению инфицированности и проведению эрадикационной терапии.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*; симптомы хронической HP-инфекции; методы клинической лабораторной диагностики; особенности детского и подросткового возраста; показания к обследованию; серологические тесты; дыхательный тест с мочевиной; тест на HP-антиген в кале; адаптация международных рекомендаций.

Вот уже 30 лет гастроэнтерология переживает период, который в полной мере можно обозначить как эпоху спиралевидной, кислотоустойчивой, продуцирующей уреазу бактерии - *Helicobacter pylori* (HP). В 1983 г австралийские ученые J. Warren и В. Marshall описали неидентифицированные к тому времени изогнутые бактерии на эпителии желудка и доказали их связь с антральным гастритом и пептическими изъязвлениями. Научное сообщество встретило открытие довольно настороженно, авторитетный медицинский журнал «Lancet» в течение года отказывался публиковать его результаты и только после дублирования экспериментов в Великобритании статья В. Marshall и J. Warren была напечатана [1]. В настоящее время ежегодно в мире публикуется более 1000 работ, так или иначе связанных с HP, ее ролью в патогенезе различных заболеваний, в том числе и у детей, созданы международные и отечественные согласительные документы по диагностике и лечению заболеваний,



ассоциированных с хронической НР-инфекцией у детей [2] и взрослых [3, 4], а В. Marshall и J. Warren за открытие бактерии в 2005 г. удостоены Нобелевской премии.

Известные к настоящему времени согласительные документы по диагностике и лечению НР-инфекции у взрослых пациентов («Maastricht IV/Florence Consensus Report» Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* от 2012 г. [6] и рекомендации American College of Gastroenterology от 2007 г [9]) не могут быть в полной мере использованы у детей по многим причинам, среди которых:

- 1) различная частота инфицированности НР и отдельных клинических проявлений (язвенной болезни, атрофического гастрита и малигнизации) в детской и взрослой популяциях;
- 2) различная чувствительность и применимость диагностических тестов;
- 3) отличающийся ответ на лекарственную терапию, в частности большая частота антибиотикорезистентности НР в детской популяции.

В 2011 г. опубликован совместный согласительный документ Европейской (ESPGHAN) и Северо-Американской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов [22], перевод которого осуществлен А.П. Щербаковым и П.Л. Щербаковым, представляющим Россию в «Европейской группе по изучению *H. pylori* у детей» [35]. Указанный документ с позиции доказательной медицины и современного к моменту публикации научного знания дает ответы на следующие кардинальные вопросы:

1. У каких детей следует проводить тестирование на инфицированность НР с последующей эрадикацией.
2. Какие диагностические тесты предпочтительны в детской популяции.
3. Какие терапевтические схемы эрадикации следует использовать у детей.

Во введении к согласительному документу ESPGHAN и NASPGHAN [12] его авторы специально указывают, что положения консенсуса полноценно могут быть использованы только в странах Европы и Северной Америке (где наблюдается низкая частота инфицированности НР), но не в странах с высоким уровнем инфицированности, к которым, в частности, относится и Россия.

У каких детей следует проводить тестирование на инфицированность НР с последующей эрадикацией?

Диагностику инфицированности НР нужно проводить только у тех пациентов, которым при положительном результате планируется эрадикация с лечебной или профилактической целью. Абсолютно доказанной считается этиологическая связь НР-инфекции с такими заболеваниями, как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. НР играет существенную роль в патогенезе казуистически встречающихся у детей лимфомы и аденокарциномы дистальных отделов желудка [16, 17]. У большинства инфицированных детей отсутствуют какие-либо клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, даже если имеются морфологические признаки хронического активного гастрита.

В согласительном документе Европейской рабочей группы по изучению НР у детей указывается, что хроническая НР-инфекция у детей не имеет специфической клинической картины, имея в виду гастроинтестинальные симптомы [23]. С начала 90-х годов в медицинской литературе появляются данные о связи инфицированности НР с самыми разнообразными клиническими состояниями, не связанными напрямую с желудочно-кишечным трактом [28], например дефицитом железа и задержкой роста у детей.



Первые сообщения о связи НР-инфекции с дефицитом железа основаны на описании единичных случаев успешного излечения «рефрактерной» железодефицитной анемии (ЖДА) после эрадикации НР [19]. Проведены популяционные исследования, в значительной мере подтверждающие первоначальную гипотезу. Показано, что у коренных жителей Аляски (в основном у подростков-девочек, в возрасте до 20 лет) значительно чаще наблюдается дефицит железа, определенный по уровню сывороточного ферритина, чем у основной части жителей США, притом, что жители Аляски традиционно употребляют больше пищи, богатой железом [20]. У них же выявлен значительно больший процент серопозитивных по НР лиц (78 у 14-летних) и корреляция между уровнем ферритина и титром антител против НР. Проведенное V. Cardenas в 2006 г исследование 7462 лиц показало связь инфицированности НР с низким уровнем ферритина, но не уровнями насыщения трансферрина и гемоглобина [31]. Многочисленные метаанализы также убедительно показывают наличие такой связи [13]. Рефрактерная к стандартному лечению ЖДА при тщательном исключении всех других вероятных причин железодефицита (в частности, явных и латентных кровопотерь) является прямым показанием к эрадикации НР как у взрослых [3], так и у детей.

Основные особенности ЖДА при НР-инфекции:

- Многие из пациентов не имеют гастроинтестинальных клинических симптомов. ЖДА развивается не у всех инфицированных, чаще у подростков-девочек и редко у детей до 12 лет.
- Не определяются геморрагические повреждения слизистой и скрытые потери крови через желудочно-кишечный тракт стандартными лабораторными тестами.
- Нет убедительных доказательств участия недостаточного потребления железа либо заболеваний, ассоциированных со снижением всасывания железа.
- НР-ассоциированный гастрит - единственная патологическая находка при наличии документированной анемии.
- Анемия частично рефрактерна к стандартной терапии препаратами железа. Полной рефрактерности к препаратам железа при классической ЖДА практически не встречается [15], в данном случае речь может идти только о неполном или нестойком эффекте стандартной терапии.
- Эрадикация бактерии даже без дополнительной терапии препаратами железа может приводить к исчезновению анемии и нормализации обмена железа.

Основные гипотезы патогенеза ЖДА при НР-инфекции:

- Активный захват железа бактериями в свободном виде и в форме лактоферрина, в результате чего происходит своеобразная «секвестрация» железа и быстрое выведение его из циркуляции вследствие чрезвычайно быстрого размножения и обновления интрагастрального пула НР, что приводит к нарушению баланса между поступлением железа и потребностью в нем. Вероятно, имеет место несоответствие потребления и потребности только в определенных группах (подростки-девочки) и/или при наличии не изученных к настоящему времени дополнительных факторов.
- Опосредованное НР-изменение синтеза гепсидина (белка, играющего ведущую роль в механизмах всасывания железа) в гепатоцитах [32].
- Конкурентное связывание железа, аскорбиновой кислоты и других витаминов бактерией в качестве необходимых факторов роста. Выявлено снижение уровня витамина С в крови и



желудочном секрете у детей, инфицированных НР, что коррелировало с выраженностью гастрита [18].

- Мальабсорбция железа вследствие воспаления слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, повышение интрагастрального рН.
- Анемия, связанная с плохо диагностируемыми микропотерями крови через желудочно-кишечный тракт.
- Перераспределительная анемия хронического воспаления, связанная с активацией макрофагов печени и селезенки.

В соответствии с позицией экспертов ESPGHAN и NASPGHAN [24] связь с инфицированием НР широкого круга других состояний у детей (отставание в росте, тромбоцитопеническая пурпура, аллергические заболевания, синдром внезапной смерти в грудном возрасте, поражение пародонта, средний отит, респираторные заболевания) в настоящее время не является доказанной.

Для взрослых пациентов (Маастрихт IV) рекомендации несколько иные: показаниями к эрадикации НР являются тромбоцитопеническая пурпура взрослого типа и редкая у детей В12-дефицитная анемия.

Отдельного обсуждения требует непростая проблема взаимоотношения НР и гастроэзофагеальной болезни (ГЭРБ). Эрадикация НР может приводить к небольшому ухудшению течения ГЭРБ при варианте гастрита с преимущественным поражением тела желудка и к уменьшению клинических проявлений ГЭРБ при варианте гастрита с преимущественным поражением антрума (преобладающий тип гастрита у детей). Хотя сама по себе инфицированность НР повышает эффективность блокаторов желудочной секреции, эрадикация бактерии не приводит к увеличению доз этих препаратов, необходимых для контроля ГЭРБ.

В соответствии с согласительным документом ESPGHAN и NASPGHAN [8] в настоящее время показаниями к тестированию на инфицированность НР с последующей эрадикацией являются:

- 1) эндоскопически подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. При этом нужно помнить, что часть случаев язвенной болезни (до 27% у взрослых пациентов [7]) не связаны с инфицированием НР;
- 2) рефрактерная к общепринятому лечению железodefицитная анемия;
- 3) наличие ближайшего родственника, страдающего раком желудка.

Считаем, что в отдельных регионах России с высокой распространенностью инфицированности НР в случае недоступности адекватных методик тестирования (см. ниже) пациентам с язвенной болезнью возможно проведение эрадикации без обязательного подтверждения инфицированности. Усилия организаторов здравоохранения должны быть направлены на исправление такой ситуации и обеспечение клиницистов необходимыми методами первичной диагностики и контроля эрадикации.

Показано отсутствие у детей какой-либо связи между инфицированностью НР и рецидивирующей болью (или дискомфортом) в животе, которая является необходимым клиническим компонентом для установления диагноза «функциональная диспепсия» [10,11]. Одно из исследований, проведенное в Италии, в очередной раз подтвердило отсутствие связи между жалобами на повторные боли в животе и инфицированностью НР при тестировании 1741 школьника [14].



У взрослых пациентов показано наличие определенной связи между наличием функциональной диспепсии и инфицированностью НР. Предлагается терапевтическая стратегия «TEST-AND-TREAT» - в популяциях с распространенностью инфицированности НР > 20% взрослым пациентам с низким локальным возрастным риском онкологического заболевания (чаще всего в возрасте старше 45-55 лет) и без признаков тревоги (потеря массы тела, дисфагия, абдоминальные массы, кровь в стуле, анемия) нет необходимости проведения эндоскопии, а достаточным будет сделать неинвазивный тест (дыхательный тест с радиоактивно-меченой мочевиной или антиген-стул тест) и при положительном результате провести эрадикацию. Эрадикация НР вызывает полное и длительное устранение симптомов только у 1 из 12-17 взрослых пациентов с функциональной диспепсией, альтернативы в настоящее время нет — это лучший результат по сравнению со всеми другими видами лечения [33].

Позиция ведущих детских гастроэнтерологов несколько иная - стратегия «TEST-AND-TREAT» не рекомендуется к использованию у детей в странах с низкой распространенностью НР-инфекции у детей [27]. В странах Западной Европы и Северной Америки нет никакой необходимости в широком тестировании на хроническое инфицирование НР детей с рецидивирующими болями в животе или установленным диагнозом «функциональная диспепсия» в отсутствие язвенной болезни и других вышеперечисленных показаний. Недопустимо неоправданно распространенное обследование на наличие НР всем детям с функциональной диспепсией (либо эндоскопическим диагнозом «хронический гастрит/гастроудоденит») в России. Высокий уровень инфицированности и соответственно наличия НР-ассоциированного гастрита (у подростков для отдельных регионов 60-80%) в совокупности с высокой распространенностью рецидивирующей боли в животе (не менее 10% школьников [26]) приведет в этом случае к избыточной и клинически неоправданной массовой антибиотикотерапии, что еще больше осложнит проблему, в связи с неизбежным развитием резистентности бактерии. Непростая проблема взаимоотношения пилорического хеликобактериоза и популярного у нас в стране диагноза «хронический гастрит/гастроудоденит» обсуждается [34].

Установление факта инфицированности (НР-ассоциированного гастрита) у пациента без абсолютных показаний к эрадикации создает дилемму для клинициста, и решение может быть принято с учетом собственной позиции врача после обсуждения риска и пользы с родителями ребенка [25]. У некоторой (небольшой) части детей с повторными функциональными болями в животе, но без наличия абсолютных показаний (см. выше) тестирование инфицированности с последующей эрадикацией все же следует провести. Поскольку инфицированность НР является существенным фактором риска язвенной болезни (5-10% для подростков), MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка, своевременная эрадикация может предупредить эти грозные заболевания. Эти риски, как и вероятность реинфекции, следует обсудить с родителями ребенка.

Хотя отсутствие связи повторного абдоминального синдрома с хронической НР-инфекцией показано для общей популяции детей, в отдельных группах пациентов такая связь, вероятно, может иметь место. Выявление клинических маркеров, позволяющих выделить детей, которым может быть полезна диагностика инфицированности НР с последующей эрадикацией, является в последнее время предметом интенсивных исследований. Показана связь инфицированности НР с отдельными симптомами «язвенноподобной диспепсии» (ночные и «голодные» боли) [19]. Установлена такая связь у детей с недавно (в последние 3 мес) возникшим болевым синдромом [20]. Детям с наличием указанных клинических особенностей болевого абдоминального синдрома полезно проведение тестов на инфицированность НР. В клинике НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН в такой ситуации наряду с вышеуказанными критериями консенсуса



ESPGHAN и NASPGHAN используются ориентировочные критерии отбора детей для тестирования и эрадикации: дети старше 10 лет с функциональной диспепсией, имеющие не менее двух признаков из следующих:

- 1) ночные боли не реже 1 раза в нед за последние 2 мес;
- 2) «голодные боли», купирующийся приемом пищи, не реже 1 раза в нед за последние 2 мес;
- 3) частая (2 и более дней в неделю) изжога (см. раздел ГЭРБ и НР выше) за последние 2 мес;
- 4) недавно (в последние 3 мес) возникшие клинически значимые рецидивирующие боли в эпигастральной области;
- 5) наличие ближайших родственников, страдающих язвенной болезнью.

При отборе признаков пользовались отдельными оригинальными исследованиями [19-25] и собственным клиническим опытом. Мы нередко проводим эрадикацию в отсутствие язвенной болезни, но при наличии эндоскопически выявленных эрозий слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, особенно если одновременно присутствуют вышеперечисленные особенности болевого абдоминального синдрома или ЖДА.

Обсуждения требует проблема гастропатии, ассоциированной с длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и НР-инфекции у детей и подростков. В согласительном документе ESPGHAN и NASPGHAN [2] необходимость эрадикации НР для предупреждения развития НПВС-гастропатии у детей не упоминается, этому моменту посвящен отдельный раздел и рекомендация в консенсусе «Маастрихт IV»: пациентам с наличием в анамнезе эрозивно-язвенных поражений, которым требуется начало длительной терапии НПВС, следует провести диагностику и эрадикацию НР. Эта рекомендация может использоваться и в детско-подростковой популяции, например, у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Какие диагностические тесты предпочтительны в детской популяции?

Все известные методы диагностики инфицированности НР могут быть разделены на две группы: инвазивные и неинвазивные. При этом выбор конкретного метода диагностики зависит от следующих факторов:

- доступности и стоимости метода;
- конкретной клинической ситуации (возраст пациента, наличие осложнений, например желудочное кровотечение, прием антибиотиков и блокаторов секреции);
- распространенности инфицированности НР в популяции и претестовой вероятности результата.

Эксперты ESPGHAN и NASPGHAN считают, что первоначальный диагноз НР-инфекции должен быть основан на двух инвазивных тестах, подразумевающих фиброгастроскопию и взятие биоптатов слизистой желудка - положительном гистопатологическом исследовании и одновременно положительном быстром уреазном тесте в биоптате («СЮ»-тест, «PyloriTek», «Хелпил-тест»). Альтернативой может быть позитивная культура, однако бактериологический метод исследования биоптата технически сложен, дорог и занимает много времени. В настоящее время посев НР используется только с целью определения лекарственной устойчивости НР у рефрактерных к стандартным схемам терапии пациентов.

Следует исследовать несколько биоптатов с обязательным одновременным включением в исследование и тела желудка, и антрума. Если забор нескольких биоптатов затруднен, в первую очередь необходимо использовать антральные образцы, в связи с большей вероятностью



обнаружения НР в этом отделе желудка. Для уреазного теста в первую очередь необходимо использовать биоптаты антрума. Уреазный тест показывает положительный результат (окрашивание под влиянием высвобождающегося из биоптата аммиака) обычно через 1 ч, однако для большей чувствительности целесообразно проводить дополнительную повторную проверку через 24 ч. Желудочное кровотечение значительно снижает чувствительность теста.

Быстрый уреазный тест редко дает ложноположительные результаты (специфичность составляет 95-100%), особенно при наличии окрашивания одновременно более чем двух образцов. Положительный тест может быть основанием для проведения эрадикации. Однако отрицательный результат должен быть подтвержден другими методами (гистология, антиген-стул-тест).

Для подтверждения эрадикации можно использовать дыхательный тест с меченой мочевиной - «<sup>13</sup>C-urea Breath Test» (практически недоступен в России) или антиген стул тест. Подтверждение эрадикации требуется в следующих случаях:

- всем пролеченным пациентам с язвенной болезнью, лимфомой и раком желудка;
- пациентам с функциональной диспепсией, у которых эрадикация не привела к улучшению.

Недавно внедренный в лабораторную практику метод оценки наличия антигена НР в кале (антиген стул-тест) не уступает по чувствительности и специфичности дыхательному тесту с меченой мочевиной и имеет ряд преимуществ для использования в педиатрической практике - неинвазивность, возможность проведения в любом возрасте, замораживания образцов на длительный срок, привлекает также относительно невысокая стоимость метода. Для наиболее точной оценки следует использовать валидизированные наборы для стул-теста, основанные на методах с использованием моноклональных антител в формате иммуноферментного анализа (ИФА), но не на методе иммунохроматографии (что предлагается некоторыми отечественными лабораториями) [12, 13]. Специфичность теста для контроля эрадикации несколько ниже, чем для первичной диагностики, для исключения ложноположительных результатов в процессе контроля эрадикации иногда имеет смысл проведения повторных обследований.

Для исключения ложноотрицательных результатов все вышеперечисленные диагностические тесты следует проводить не ранее чем через 1 мес после использования антибиотиков и не ранее чем через 2 нед после прекращения использования блокаторов желудочной секреции.

ИФА-тесты, основанные на обнаружении антител (IgG, IgA) против НР в сыворотке крови, цельной крови, моче и слюне, а также метод качественной ПЦР в различных средах (соскоб десневых карманов, слюна, содержимое желудка, кровь, биоптаты, кал), не являются надежными и не рекомендуются для использования в педиатрической практике ни для первичной идентификации бактерии, ни для контроля эрадикации. Возможно использование real-time ПЦР-биоптатов и кала для диагностики инфицирования, однако метод требует дальнейшей валидации и стандартизации и не может в настоящее время заменить стул-тест [26]. В международных согласительных документах не упоминается известный только в России дыхательный тест с не меченой радиоактивной меткой мочевиной, основанный на оценке прироста уровня аммиака в выдыхаемом воздухе («Хелик-тест»).

В России претестовая вероятность положительного результата антиген стул-теста будет значительно выше, чем в западных странах. Консенсус «Маастрихт IV» разрешает использование стул-теста для первичной диагностики инфекции в странах с распространенностью инфицированности > 20% в рамках неинвазивной стратегии «TEST-AND-TREAT». Учитывая сказанное и факт недоступности во многих регионах для реальной клинической практики инвазивных тестов, основанных на взятии и анализе биоптатов и



быстром уреазном тесте, считаем, что в наших реалиях возможно взвешенное использование более простого и дешевого антиген стул-теста и для первичной диагностики, и для контроля эрадикации.

Проблема НР-инфекции у детей в целом и применимость авторитетных западных рекомендаций в нашей клинической практике имеют больше вопросов, чем ответов. Загадкой остается тот факт, что язвенный дефект и опухолевый рост развиваются далеко не у всех инфицированных лиц. Общие рассуждения о роли «рокового» сочетания некоторых факторов патогенности бактерии (факторов вирулентности, мотильности и т. д.) и особенностей ответа на инфицирование хозяина пока не имеют конкретного клинического приложения [16]. В этом направлении ведутся очень интенсивные исследования. НР из стула детей в области с высокой заболеваемостью раком желудка показал большую встречаемость отдельных факторов вирулентности [27]. Проведен глубокий анализ с использованием протеиномики и масс-спектрометрии изолятов НР у детей с наличием и отсутствием язвенной болезни, выявлен целый ряд перспективных ulcerогенных особенностей НР [28]. Возможно, выявленные особенности приведут к созданию новых показаний к эрадикации у детей.

Появляются новые доказательства связи инфицированности НР с низкими значениями темпов роста у детей [29]. Продолжается бурная дискуссия о возможных позитивных сторонах наличия инфицированности НР - возможная защитная роль НР в отношении формирования ГЭРБ и атопических болезней (атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы). В отдельных западных клиниках появилась «real-time»-HUP техника верификации кларитромицин резистентных изолятов НР непосредственно в кале ребенка [26]. Чрезвычайно высокий уровень резистентности НР к кларитромицину (84,9%) и метронидазолу (61,6%) недавно выявлен у детей в Китае - стране, очень близкой к России в отношении политики использования антибиотиков в амбулаторной педиатрической практике [30]. Показана большая эффективность последовательной схемы эрадикации в некоторых клинических случаях [31]. Продолжаются работы по разработке вакцины против НР, что снимет с течением времени многие вопросы [32].

Современные согласительные документы, касающиеся диагностики хронической НР-инфекции у детей, содержат ряд важных положений, которые к настоящему времени не в полной мере отражены в реальной клинической практике. Не соблюдаются рекомендованные именно для детей показания к выполнению диагностических процедур, нередко используются лабораторные методы, не дающие у детей достаточного диагностического эффекта. Европейские и Североамериканские рекомендации предназначены для популяций с низкой распространенностью инфицированности, что диктует создание локальных Российских диагностических протоколов.

### **Литература.**

1. Azadaeva, K. E., Tuhtaeva, N. H., Azimova, M. M., Gimadutdinova, A. R. (2021). Retrospective analysis of drugs used to treat reactive arthritis. Asian journal of pharmaceutical and biological research, 10(1).
2. Khudayberganova K. N., Rahmatullayeva, G. K. (2023). To Assess the Frequency of Iron Deficiency Anemia and Helicobacter Pylori Infection Among School-Age Children with Chronic Gastroduodenal Pathology. European Science Methodical Journal, 1(8), 10-18.
3. Khudayberganova, N. Kh. (2023). To study helicobacter pylori infections in school-age children with chronic associated gastroduodenal pathology.



4. Khudayberganova, N. Kh., Alikulov, I. T. (2023). Helicobacter Pylorosis in Children: Features of Diagnosis and Treatment. *European Science Methodical Journal*, 1(9), 23-28.
5. Khudayberganova, N. Kh., Azimova, M. M., Talipov, R. M. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
6. Nurmetov, Kh. T., Markfkhanov, Kh. M., Talipov, R. M. (2023). Clinical and Epidemiological Features of Ankylosing Spondylitis in a Hospital Condition.
7. Talipov, R. M., Tulabaeva, G. M., Sagatova, Kh. M., Nurmetov, Kh. T., Khudayberganova, N. Kh. (2021). Peculiarities of comorbidity in elderly patients with myocardial infarction. *Узбекский медицинский журнал*, 2(3).
8. Tukhtayeva, N. K., Karimov, M. S., Azadaeva, K. E. (2023). Articular syndrome in the practice of a rheumatologist.
9. Азадаева, К. Э., Тухтаева, Н. Х., Каримов, М. Ш. (2023). Характеристика липидного профиля крови у больных реактивным артритом при нарушении микробиоценоза гастродуоденальной зоны и пути его коррекции.
10. Ахмедова, И. М., Худайберганова, Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.
11. Нурметов, Х. Т., Маруфханов, Х. М., Талипов, Р. М., Тухтаева, Н. Х. (2023). Клинико-эпидемиологические особенности анкилозирующего спондилартрита в условиях стационара.
12. Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганова, Н. Х. (2022). Достижение приверженности пациентов к выполнению врачебных назначений (Doctoral dissertation).
13. Талипов, Р. М., Тулабаева, Г. М., Маманазарова, Д. К., Сагатова, Х. М. (2014). Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда на госпитальном этапе. In *Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике* (pp. 8-9).
14. Талипов, Р. М., Тулабаева, Г. М., Сагатова, Х. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганова, Н. Х. (2021). Peculiarities of comorbidity in elderly patients with myocardial infarction. *Узбекский медицинский журнал*, 2(3).
15. Худайберганова, Н. Х. (2022). Клиническая характеристика Helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
16. Худайберганова, Н. Х. (2023). Изучить инфекции helicobacter pylori у детей школьного возраста при хронической ассоциированной гастродуоденальной патологии.
17. Худайберганова, Н. Х. (2024). Диагностики и лечения хеликобактериоза. *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*, 3(4), 38-42.
18. Худайберганова, Н. Х. (2024). Железодефицитной анемии у детей при хроническом гастродуодените. *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*, 3(4), 35-37.
19. Худайберганова, Н. Х., Ахмедова, И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция helicobacter pylor. *Academic research in educational sciences*, (1), 196-205.
20. Худайберганова, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции helicobacter pylori у детей с гастродуоденальной патологией. Лучшие интеллектуальные исследования, 9(3), 278-281.



21. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К. (2023). Распространённость инфекции helicobacter pylori у детей с гастродуоденальной патологией. Лучшие интеллектуальные исследования, 9(3), 278-281.
22. Худайберганава, Н. Х., Сибиркина, М. В. (2024). Диагностика и лечение гастродуоденальной патологий у детей, ассоциированной с хеликобактериозом.
23. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., Талипов, Р. М. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
24. Худайберганава, Н. Х., Азимова, М. М., Эшмурзаева, А. А., Гимадуддинова, А. Р. (2023). Влияние инфекции helicobacter pylori на течение хронического гастродуоденита у детей и этапы диагностики.
25. Худайберганава, Н. Х., Ахмедова, И. М., Аликулов, И. Т. (2024). Проблема клинической патогенности helicobacter pylori в гастроэнтерологии (Обзор). Miasto Przyszłości, 47, 593-601.
26. Худайберганава, Н. Х., Йулдошева, Д. Ш., Абзалова, Д. А., Рашидова, М. А. (2019). Изучение пищевого статуса детей школьного возраста с избыточной массой тела. ТОМ-II, 361.
27. Худайберганава, Н. Х., Нурметов, Х. Т., Хайдаралиев, С. У. (2024). Оценить частоту встречаемости железодефицитных анемий и инфекции helicobacter pylori среди детей школьного возраста при хронической гастродуоденальной патологии.
28. Худайберганава, Н. Х., Рахматуллаева, Г. К., Аликулов, И. Т. (2023). Инфекция helicobacter pylori и принципы терапии у детей.
29. Худайберганава, Н. Х., Талипов, Р. М., Хайдаралиев, С. У. (2023). Современные представления о формировании helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.
30. Khudayberganova, N. Kh., Azimova, M. M., Talipov, R. M. (2023). Formation of Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenitis of Helicobacteriosis Etiology.
31. Нурметов, Х. Т., Маруфханов, Х. М., Талипов, Р. М., Тухтаева, Н. Х. (2023). Клинико-эпидемиологические особенности анкилозирующего спондилартрита в условиях стационар.
32. Талипов, Р. М., Нурметов, Х. Т., Худайберганава, Н. Х. (2022). Достижение приверженности пациентов к выполнению врачебных назначений (Doctoral dissertation).
33. Mirkabilovich, T. R., Mirakbarovna, T. G. (2016). The effectiveness of ACE inhibitors and sartans patients with acute myocardial infarction in the elderly on a distant stage monitoring. European science review, (5-6), 120-122.
34. Mirkabilovich, T. R., Mirakbarovna, T. G. (2016). Pharmacological and epidemiologic features of myocardial infarction in stationary condition and in the remote monitoring phase. European science review, (3-4), 183-185.
35. Tukhtayeva, N. K., Karimov, M. S., Azadaeva, K. E. (2023). Articular syndrome in the practice of a rheumatologist.