

© БЕСЕДИНА Д.Ю., БАДЬЯН А.С., ДУДНИКОВА Э.В., БЕСЕДИНА Е.А., САПРОНОВА Н.Г., СКОРОБОГАТЫЙ А.И.

УДК 616-036.12

DOI: 10.20333/25000136-2022-3-57-63

## Роль HNP1-3 в развитии хронического гастрита у детей

Д.Ю. Беседина, А.С. Бадьян, Э.В. Дудникова, Е.А. Беседина, Н.Г. Сапронова, А.И. Скоробогатый

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону 344022, Российская Федерация

**Цель исследования.** Оценить роль α-1-3-дефензинов (HNP1-3) и *H. pylori* в развитии хронического гастроуденита (ХГД) у детей, изучить уровень динамики α-1-3-дефензина (HNP 1-3) у детей с *H. pylori* после эрадикационной стандартной терапии.

**Материал и методы.** Обследовано 102 ребенка в возрасте от 8 до 14 лет, из них 70 пациентов с хроническим гастроуденитом в стадии обострения, 32 ребенка I-IIa групп здоровья. Всем пациентам проведена ФГДС с прицельной биопсией СОЖ и последующей морфологической оценкой гастробиоптатов. Диагностика *H. pylori* осуществлялась с помощью бактериоскопии и ПЦР в гастробиоптате. Уровень α-1-3-дефензинов определяли в сыворотке крови методом ИФА.

**Результаты.** Было показано значительное повышение уровня α-дефензинов у пациентов с *Helicobacter pylori* – ассоциированным гастритом в сравнении как со здоровыми детьми ( $p < 0,005$ ), так и с пациентами с хроническим гастритом, не связанным с микроорганизмом ( $p = 0,004$ ). При этом стоит отметить, что среди пациентов с хеликобактериозом концентрация α1-3-дефензинов была статистически значимо выше у пациентов с выраженным воспалением в слизистой оболочке желудка ( $p = 0,0004$ ).

**Заключение.** Определена значимая роль α-1-3-дефензина в развитии ХГД у детей, в том числе, *H. pylori* - ассоциированного варианта. Кроме того, HNP1-3 может использоваться в качестве прогноза тяжести поражения СОЖ при *H. pylori* - инфекции, что необходимо для выделения групп риска детей с тяжелыми формами хронического гастрита.

**Ключевые слова:** патология органов пищеварения, гастроуденальная патология, гастрит, дети, морфологические изменения слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori*, дефензины.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Беседина ДЮ, Бадьян АС, Дудникова ЭВ, Беседина ЕА, Сапронова НГ, Скоробогатый АИ. Роль HNP1-3 в развитии хронического гастрита у детей. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(3):57-63. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-57-63

## The role of HNP1-3 in development of chronic gastritis in children

D.Yu. Besedina, A.S. Badyan, E.V. Dudnikova, E.A. Besedina, N.G. Saproнова, A.I. Skorobogaty

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

**The aim of the research.** To assess the role of α-1-3-defensins (HNP1-3) and *H. pylori* in development of chronic gastroduodenitis (CGD) in children; to study the level of α-1-3-defensin (HNP 1-3) dynamics in children with *H. pylori* after standard eradication therapy.

**Material and methods.** We examined 102 children aged 8 to 14, including 70 patients with chronic gastroduodenitis in the exacerbation phase. A total of 32 children belonged to health groups I-IIa. All patients underwent FEGD with targeted gastric mucosal biopsy and subsequent morphological assessment of gastro-biopsy specimens. Diagnosis of *H. pylori* was carried out using bacterioscopy and PCR of gastro-biopsy specimens. The level of α-1-3-defensins in blood serum was measured via ELISA.

**Results.** A significant increase in the level of α-defensins in patients with helicobacter pylori-associated gastritis in comparison with both healthy children ( $p < 0.005$ ) and patients with chronic gastritis not associated with the microorganism ( $p = 0.004$ ) has been shown. Therewith, it should be noted that among patients with helicobacteriosis, the concentration of α1-3-defensins was of higher statistical significance in patients with severe gastric mucosal inflammation ( $p = 0.0004$ ).

**Conclusion.** The significant role of α-1-3-defensin in development of CHD in children, including the *H. pylori*-associated variant, has been determined. In addition, HNP1-3 can be used as a predictor of the severity of gastric mucosal lesions in *H. pylori* infection, which is necessary for identification of the risk groups of children with severe forms of chronic gastritis.

**Key words:** digestive system pathology, gastroduodenal pathology, gastritis, children, morphological changes in the gastric mucosa, *Helicobacter pylori*, defensins.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Besedina DYu, Badyan AS, Dudnikova EV, Besedina EA, Saproнова NG, Skorobogaty AI. The role of HNP1-3 in development of chronic gastritis in children. *Siberian Medical Review.* 2022;(3):57-63. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-57-63

### Введение

В настоящее время заболевания органов пищеварения неизменно сохраняют лидирующие позиции по частоте встречаемости среди детского населения, что, в особенности, касается хронической гастроуденальной патологии. Данный факт предопределя-

ет необходимость дальнейших научных изысканий, посвященных указанной проблематике [1,2], а также подчеркивает важность изучения вопросов не только лечения, но и профилактики, в том числе, гастрита и функциональной диспепсии [3]. Омоложение дебюта возникновения первых симптомов, а также значи-

тельная вариабельность и, зачастую, выраженность клинической картины заболеваний несомненно приводит к значительному снижению качества жизни детей и их социальной адаптации. Последние 20 лет флагоманом среди этиологических факторов развития хронической гастродуоденальной патологии и рака желудка является *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [4,5,6], однако последние исследования свидетельствуют о возможной роли других значимых предикторов [7]. Данный факт опосредован открытием широкого спектра (не менее 80 родов) микробного пейзажа желудка у взрослых благодаря современным методам диагностики, в том числе, секвенирование субъединицы 16S рРНК [8,9,10]. Интересными представляются работы, выявившие значительные изменения микробиоты желудка (повышение уровней анаэробных микроорганизмов (клостридии и бактериоды), уровней *Streptococcaceae*) у пациентов с тяжелыми поражениями слизистой оболочки желудка (СОЖ), в том числе, при канцерогенезе [11,12]. Кроме того, все больше научных исследований свидетельствуют о возможности существования различных конечных исходов взаимодействия макро- и микроорганизмов, в том числе, с *H. Pylori* [13]. Так, Циммерман указывает на вероятность пребывания *H. pylori* в организме человека в качестве комменсала, без реализации его патогенных свойств [14,15,16]. Остается актуальным вопрос о поиске наиболее важных предикторов, играющих ключевую роль в итоге конечных взаимоотношений *H. pylori* и макроорганизма, а также проблема изучения взаимодействий между хеликобактером и другими внутрижелудочными микроорганизмами с возможностью создания биопленок в желудке человека. Одним из направлений для понимания указанных процессов является изучение дефензинов как важнейшей и древнейшей дефиниции иммунной системы [17]. Антимикробные пептиды (АМП) являются уникальными молекулами, синтезируемыми различными иммунными клетками, а также эпителием, в том числе, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и обладают многомерностью своих биоэффектов: антибактериальное, иммуноадьювантное, противогрибковое, противовирусное и многие другие действия [18]. Особого внимания заслуживает анализ  $\alpha$ -дефензинов, которые являются основным компонентом гранул нейтрофилов, играющих одну из ключевых ролей при воспалительных процессах [19]. Регуляция синтеза данных АМП осуществляется конституционально, а, следовательно, практически не зависит от воздействия внешних факторов. Исследования А.Е. Абатурова, Э.В. Дудниковой указывают на важную роль АМП в развитии хронической гастродуоденальной патологии, в том числе, *H. pylori* - ассоциированного гастрита [20,21]. Из этого можно предположить о возможности использования  $\alpha$ -дефензинов в качестве прогностического фактора в реализации взаимоотношений макроорганизма с различными бактериями, в том числе, *H. pylori*. Антиципация исхода хеликобактериоза позволит профилактировать избыточную

и необоснованную массивную терапию, что особенно важно в детском возрасте. Другим значительным интересом изучения дефензинов через призму хеликобактериоза является рост антибиотикорезистентности микроорганизма, а, следовательно, необходимости поиска новых способов эрадикации [22]. Цель: оценить роль  $\alpha$ -1-3-дефензинов (HNP1-3) и *H. pylori* в развитии хронического гастродуоденита (ХГД) у детей, изучить уровень динамики  $\alpha$ -1-3-дефензина (HNP 1-3) у детей с *H. pylori* после эрадикационной стандартной терапии.

### Материал и методы

Данная работа носила характер двухэтапного проспективного исследования. На первом этапе исследования нами было обследовано 102 ребенка, из них основную клиническую группу составили 70 пациентов с ХГД в стадии клинко-морфологического обострения, находившихся на диагностике и лечении в педиатрическом отделении МБУЗ «Городская больница» № 20» г. Ростова-на-Дону; 32 ребенка I-IIa групп здоровья, которые составили группу контроля. Исследование одобрено локально-этическим комитетом при ГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол 15/13 от 24.10.2018). Средний возраст детей составил  $10 \pm 1,25$  лет и варьировал в возрастном интервале от 8 до 14 лет.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с клинко-морфологическим обострением хронического гастрита (ХГ), ХГД, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

2. Добровольное согласие на участие в данном научном исследовании после полного информирования.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие у пациента противопоказаний к методам диагностики, входящей в план обследования.

2. Наличие сопутствующей патологии, которая требует назначения лекарственных препаратов, влияющих на результаты исследования.

3. Нежелание участвовать в данном научном исследовании.

План диагностических методов включал в себя: клинко-анамнестическое исследование; объективный осмотр; эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с помощью видеосистемы OLYMPUS EVIS EXERA II с возможностью создания NBI-изображения) и описанием протокола согласно номенклатуре MST 3.0 с прицельной биопсией СОЖ [23]; морфологический анализ гастробиоптатов с учетом полуколичественной оценки наличия и обсемененности *H. pylori*, степени инфильтрации нейтрофилами, выраженности воспалительных, атрофических и метапластических изменений согласно Модифицированной Сиднейской системе [24]. Уровень  $\alpha$ -1-3-дефензинов определяли в сыворотке крови методом ИФА (НВТ, Нидерланды). В норме у здорового человека отмечаются лишь следовые концентрации альфа-дефензина: от неопределяемого количества до 60-100 нг/мл.

Детекция *H. pylori* осуществлялась с помощью бактериоскопии и ПЦР в гастробиоптате (Литех, Россия).

В последующем мы провели анализ уровня HNP1-3 в группе детей с ХГД и группе-контроля, а также пациентов с высокой и низкой активностью гастрита, с хеликобактериозом и без. С целью понимания возможности различных взаимоотношений между макро- и микроорганизмами мы проанализировали концентрацию антимикробных пептидов у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом через призму выраженности воспалительных изменений в СОЖ.

Далее на втором этапе исследования в группе пациентов с хеликобактериозом после проведенной эрадикационной терапии первой линии по стандартной схеме (омепразол+амоксциллин+кларитромицин) в течение 10 дней, мы оценили динамику концентрации  $\alpha$ -1-3-дефензинов в сыворотке крови через 2 недели после окончания лечения.

Для обработки результатов исследования и статистического анализа была использована программа IBM SPSS Statistics 25. Распределение  $\alpha$ -1-3-дефензинов определяли на основании критерия Колмогорова-Смирнова. В виду того, что данный показатель характеризовался распределением, отличным от нормального, результаты количественных показателей представлены медианой (Me), Q1-Q3. Статистическую значимость различий определяли с помощью критериев Манна-Уитни (для количественных показателей), а также критерия  $\chi^2$  Пирсона (для качественных показателей). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Также был использован ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности с целью определения прогностической значимости изучаемых факторов.

### Результаты и обсуждение

Все пациенты основной группы предъявляли жалобы на боли в животе (100 %) с умеренной интенсивностью болевого синдрома и эпигастральной локализацией (в 76 % случаев). Также отмечались жалобы на синдромокомплекс верхней диспепсии наиболее часто в виде тошноты (82 %), отрыжки (42 %), изжоги (38 %). Астено-вегетативный синдром отмечался у 100 % детей основной группы, а именно: головные боли (74 %), эмоциональная лабильность (56 %), головокружение (28 %), повышенная потливость (18 %). Достоверных различий в клинической картине в группах пациентов с хеликобактериозом и без, а также с различной степенью воспалительных изменений нами обнаружено не было:  $p > 0,05$  в каждой подгруппе сравнения.

Наследственность по заболеваниям ЖКТ была отягощена у 78 % детей с хронической гастроудеальной патологией, чаще по линии матери (56 %,  $p=0,004$ ). Указанные результаты были достоверно выше в сравнении с показателями группы контроля (34%,  $p=0,023$ ).

ЭГДС показала наличие ГЭРБ у 98 % пациентов основной клинической группы, при этом рефлюкс-эзофагит типа А был диагностирован в 92 % случаев, рефлюкс-эзофагит типа В – в 8 %.

По данным ЭГДС, гастрит был диагностирован в 100 %, при этом слабая активность гастрита - в 55 %, сильная - в 45 % случаев. Дистрофические изменения отмечались у 18 % пациентов основной группы. В группе пациентов с *H. Pylori*-ассоциированным гастритом ( $n=37$ ) статистически значимо чаще определялись выраженные воспалительные изменения в СОЖ в сравнении с пациентами без хеликобактериоза ( $n=33$ ):  $p=0,001$  (таблица 1); а также дистрофические изменения ( $p=0,001$ ). Стоит отметить, что сочетание гастрита и бульбита по данным ЭГДС и морфологического исследования определялось в 100 % случаев.

Медиана уровня HNP1-3 у детей с ХГД, составила 94,56 нг/мл [Q1-Q3:48,34-119,27] что в 8,6 раза выше средних значений дефензина у здоровых детей (12,5 нг/мл [Q1-Q3:8,25-13,51],  $p=0,0006$ . Статистически значимых различий в концентрации изучаемого АМП у пациентов с ГЭРБ, рефлюкс-эзофагитом типа А и типа В нами не обнаружено:  $p=0,078$  (таблица 2).

Медиана концентрации HNP1-3 у пациентов с поверхностным ХГД, по данным ЭГДС, составляла 55,6 нг/мл (Me) [Q1-Q3: 22,12-91,84] и была статистически значимо ниже в сравнении с показателями, определяемыми при эрозивном ХГД (Me=117,35 нг/мл [Q1-Q3: 105,55-136,59] соответственно) ( $p=0,044$ ). Уровень  $\alpha$ -1-3-дефензина в группе пациентов с низкой степенью выраженности гастрита согласно результатам морфологического исследования составил 42,14 нг/мл (Me) [Q1-Q3: 20,17-65,86], тогда как у пациентов с высокой степенью воспалительных изменений в СОЖ - 90,58 нг/мл (Me) [Q1-Q3: 41,52-143,4] соответственно; при этом полученные различия были статистически значимы ( $p=0,0005$ ). Дистрофические процессы в СОЖ предопределяли также более высокие концентрации изучаемого АМП в сравнении с пациентами без подобных изменений (Me= 84,91 нг/мл [Q1-

Таблица 1

### Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у детей основной клинической группы

Table 1

#### Morphological changes in the gastric mucosa of children in the main clinical group

Морфологические изменения слизистой оболочки желудка	HP «-» n=33		HP «+» n=37		P
	абс	%	Абс	%	
Низкая степень воспаления	29	87,9	11	29,7	0,001
Высокая степень воспаления	4	12,1	26	70,3	
Атрофия желез	8	24,2	6	16,2	0,34
Дистрофические изменения	6	18,2	30	81,1	0,001

Таблица 2

**Концентрация  $\alpha$ -1-3-дефензина (нг/мл) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефлюкс-эзофагитом типа А и В**

Table 2

**Concentration of  $\alpha$ -1-3-defensin (ng/ml) in patients with gastroesophageal reflux disease and type A and B reflux esophagitis**

		$\alpha$ -1-3-дефензина (нг/мл)
ГЭРБ рефлюкс-эзофагит А N=62	X	84,3
	m	12,46
	Me	61,54
	Q25-75	22,57- 107,82
ГЭРБ рефлюкс-эзофагит В N=8	X	102,84
	m	21,76
	Me	43,54
	Q25-75	25,78-116,37

Таблица 3

**Уровень HNP1-3 (нг/мл) в сыворотке крови у пациентов в зависимости от наличия хеликобактериоза**

Table 3

**Serum HNP1-3 level (ng/ml) in patients depending on the presence of helicobacteriosis**

Группа		HNP 1-3
Пациенты без <i>H.pylori</i> n= 33	Me	24,3
	Q25-75	16,3-45,5
Пациенты с <i>H.pylori</i> n= 37	Me	97,68
	Q25-75	59,78-145,54

Q3: 59,94-145,6] и Me=33,3 нг/мл, [Q1-Q3:16,5-64,15] соответственно,  $p=0,002$ .

При изучении уровня HNP1-3, в зависимости от наличия *H. Pylori* и степени его обсемененности, были получены статистически значимые данные о повышении уровня антимикробного пептида у больных *H. pylori* -инфекцией ( $p=0,004$ ) (таблица 3).

При этом, концентрация HNP1-3 у здоровых детей определялась достоверно ниже, чем у пациентов с ХГД, неассоциированным с *H. pylori*, что расширяет понимание роли АМП в развитии заболевания за рамки антимикробного действия. С другой стороны, корреляционной зависимости между степенью обсемененности *H. pylori* и концентрацией  $\alpha$ -1-3-дефензина выявлено не было ( $p=0,068$ ).

Анализ динамики HNP1-3 в группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом показал достоверно значимое снижение концентрации изучаемого АМП после проведенной стандартной эрадикационной терапии, включающей ингибиторы протонной помпы в дозе 1 мг/кг 2 раза в день в сочетании с амоксициллином (50 мг/кг 2 раза в сутки) и кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней. Медианы уровней  $\alpha$ -1-3-дефензина до/после лечения составили 97,74 нг/мл [Q1-Q3: 59,98-145,68] и 47,53 нг/мл [Q1-Q3: 23,46-68,73] соответственно ( $p=0,001$ ). Стоит отметить, что несмотря на снижение концентрации АМП после терапии, уровень HNP1-3 оставался достоверно выше показателей детей контрольной группы (12,5 нг/мл [Q1-Q3:8,25-13,51],  $p= 0,002$ ). Эффективность эрадикации была оценена с помощью

экспресс-уреазного дыхательного теста (Хелик-тест, Россия), выполненного через 8 недель после окончания приема лекарственных препаратов. Следует отметить, что у 100% пациентов определялся отрицательный результат на наличие *H. pylori*.

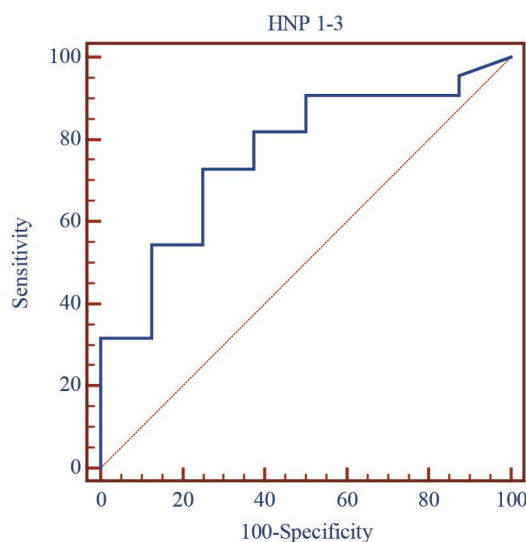


Рисунок. ROC- кривая уровня HNP1-3 у пациентов с *H. Pylori*- ассоциированным гастритом в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений.

Figure. The ROC curve of the HNP1-3 level in patients with *H. pylori*-associated gastritis depending on the severity of inflammatory changes.

С целью изучения прогностической роли HNP1-3 в реализации взаимоотношений между *H. pylori* и макроорганизмом мы провели ROC-анализ уровня АМП у пациентов с хеликобактериозом с различной степенью выраженностью гастрита. При этом AUC составила 0,71 с cut-off 87,7 нг/мл, чувствительностью 72 %, специфичностью 70 % ( $p=0,0023$ ) (рисунок). На основании полученных результатов можно сделать вывод: уровень а-1-3-дефензина менее 87,7 нг/мл позволяет прогнозировать низкую степень воспалительных изменений в СОЖ при хеликобактериозе, тогда как концентрация равная или более 87,7 нг/мл - высоко активный гастрит.

Полученные результаты в ходе исследования показали важную роль HNP1-3 в развитии ХГД у детей, в том числе, ассоциированного с *H. pylori*. Актуальным остается вопрос понимания механизмов данных взаимодействий. В литературе нами была обнаружена противоречивая информация о необходимой концентрации АМП для киллинга микроорганизма. Так, данные S.K. Lee, C. Josenhans [25] свидетельствуют о недостаточном уровне а-1-3-дефензина в СОЖ для бактерицидного действия. В свою очередь, работы A. Grubman et al. [26] содержат сведения о возможности антибактериального эффекта при более низких концентрациях. активных веществ, о которых упоминалось выше [27].

Стоит подчеркнуть важность понимания роли HNP1-3 в развитии ХГД через призму про- и противовоспалительного действия АМП, реализующегося при минимальном их повышении. *H. pylori* способен активировать киназу и фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, что стимулирует секрецию HNP1-3 иммунокомпетентными клетками [28]. В свою очередь АМП способствуют инфильтрации СОЖ различными клетками, в том числе, макрофагами, лимфоцитами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, а также повышению концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 6,8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , играющими важную роль в развитии воспалительных, атрофических и склеротических процессов. Следовательно, роль а-1-3-дефензина в развитии ХГД реализуется за счет антибактериального, а также про- и противовоспалительных эффектов, что, в конечном итоге, определяет исход взаимодействия *H. pylori* и организма.

### Заключение

Таким образом, нами была определена значимая роль а-1-3-дефензина в развитии ХГД у детей, в том числе, *H. pylori* - ассоциированного варианта. Вероятно, это связано с выраженным про- и противовоспалительным, антибактериальным, иммуномодулирующим и иммуноадьювантным действиями HNP1-3, регулирующих взаимоотношения макро- и микроорганизмов. Данный АМП может использоваться в качестве прогноза тяжести поражения СОЖ при *H. pylori* - инфекции, что необходимо для выделения групп риска детей с тяжелыми формами хронического гастрита.

### Литература / References

1. Эрдес С. Структура гастроэнтерологической заболеваемости у детей стала иной. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2011;(5):4-6. [Jerdes S. The structure of gastroenterological morbidity in children has changed. *Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2011;(5):4-6. (In Russian)]
2. Лазарева ЛА, Гордеева ЕВ. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;1(55):133-135. [Lazareva LA, Gordeeva EV. Analysis of the incidence of diseases of the digestive system in children and adolescents. *International Research Journal*. 2017;1(55):133-135. (In Russian)]
3. Запруднов АМ. Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):7-14. [Zaprudnov AM. Pediatric gastroenterology: formation, development, study prospects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):7-14. (In Russian)]
4. Rafeey M, Ghotaslou R, Milani M, Farokhi N, Ghojzadeh M. Association between Helicobacter pylori, cagA, and vacA Status and Clinical Presentation in Iranian Children. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2013;23(5):551-556.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
6. Дудникова ЭВ, Гилис ЭВ, Зазьян АВ, Зазьян ВГ, Бухтоярова МВ, Азиева НУ, Бадьян АС. Влияние факторов патогенности Helicobacter pylori CAGA, Vaca, dupa на формирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;(2):51-53. [Dudnikova EV, Gilis EV, Zaz'yan AV, Zaz'yan VG, Buhtoyarova MV, Azieva NU, Bad'yan AS. Influence of pathogenicity factors Helicobacter pylori CAGA, Vaca, dupa on the formation of atrophic changes in the gastric mucosa in diseases of the upper gastrointestinal tract in children. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2016;(2):51-53. (In Russian)]
7. Галова ЕА, Сазанова НЕ. Новые механизмы патогенеза хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста. *Современные технологии медицины*. 2010;(1):49-55. [Galova EA, Sazanova NE. New mechanisms of the pathogenesis of chronic gastroduodenitis in preschool children. *Modern Technologies of Medicine*. 2010;(1):49-55. (In Russian)]
8. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018;67(2):226-236. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205

9. Hu Y, He LH, Xiao D, Liu GD, Gu YX, Tao XX, Zhang JZ. Bacterial flora concurrent with *Helicobacter pylori* in the stomach of patients with upper gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 21;18(11):1257-61. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1257
10. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suárez A, Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microbial Ecology*. 2013;65(3):763-72. DOI: 10.1007/s00248-013-0192-5
11. Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;28;21(40):11450-7. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11450
12. Cao L, Yu J. Effect of *Helicobacter pylori* Infection on the Composition of Gastric Microbiota in the Development of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Tumors*. 2015;2(1):14-25. DOI: 10.1159/000380893
13. Жизневская ИИ, Хмелевская ИГ, Разинькова НС, Миненкова ТА, Проняева ТВ, Распопов СА. Современные принципы антихеликобактерной терапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией: ассоциация с пробиотиками. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 86-й годовщине Курского государственного медицинского университета. 2021;(1):388. [Zhiznevskaya II, Hmelevskaya IG, Razin'kova NS, Minenkova TA, Pronyaeva TV, Raspopov SA. Modern principles of anti-*Helicobacter pylori* therapy in children with chronic gastroduodenal pathology: association with probiotics. Materials of the scientific-practical conference dedicated to the 86th anniversary of the Kursk State Medical University. 2021;(1):388. (In Russian)]
14. Циммерман ЯС. Действительно ли “открытие” *Helicobacter pylori* стало “революцией в гастроэнтерологии”? *Клиническая медицина*. 2013;(8):13–21. [Tsimmerman YaS. Has the discovery of *Helicobacter pylori* actually made revolution in gastroenterology? *Clinical medicine*. 2013;(8):13–21. (In Russian)]
15. Циммерман ЯС. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. Клиническая фармакологическая терапия. 2016;(5):5–13. [Tsimmerman YaS. Persistent misconceptions of the modern gastroenterology. *Clinical Pharmacological Therapy*. 2016;(5):5–13. (In Russian)]
16. Циммерман ЯС. Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний. *Клиническая фармакологическая терапия*. 2019;28(2):19–27. [Tsimmerman YaS. Critical review of the concept the leading role of *Helicobacter pylori* infection in the development of gastroduodenal diseases. *Clinical Pharmacological Therapy*. 2019;28(2):19–27. (In Russian)] DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-19-27
17. Дудникова ЭВ, Чернова МС, Бадьян АС, Беседина ЕА, Педченко ЕГ, Сосулина АВ, Зазьян ВГ, Зазьян ЭВ, Азиева НУ. Роль САТТ-полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов и  $\beta$ -2-дефензина в формировании заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей. *Известия Сочинского государственного университета*. 2014;3(31):234-237. [Dudnikova EV, Chernova MS, Bad'yan AS, Besedina EA, Pedchenko EG, Sosulina AV, Zaz'yan VG, Zaz'yan EV, Azieva NU. The role of the CATT polymorphism of the macrophage migration inhibition factor and  $\beta$ -2-defensin in the formation of diseases of the upper gastrointestinal tract in children. *Bulletin of the Sochi State University*. 2014;3(31):234-237. (In Russian)]
18. Jan MS, Huang YH, Shieh B, Teng RH, Yan YP, Lee YT, Liao KK, Li C. CC chemokines induce neutrophils to chemotaxis, degranulation, and alpha-defensin release. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;1;41(1):6-16. DOI: 10.1097/01.qai.0000188336.94090.14.
19. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Date Y, Nishi Y, Inoue K, Wada A, Hirayama T, Nakazato M, Kohno S. Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(10):1916-23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40334.x
20. Moura SB, Almeida LR, Guerra JB, Rocha GA, Camargos Rocha AM, Melo FF, Corrêa-Oliveira R, Bittencourt P, Carvalho SD, Magalhães Queiroz DM. Toll-like receptor (TLR2, TLR4 and TLR5) gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in children with and without duodenal ulcer. *Microbes and Infection*. 2008;10(14-15):1477-83. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.08.009
21. Дудникова ЭВ, Бадьян АС, Нестерова ЕВ, Беседина ЕА. Роль  $\beta$ 2-дефензина в развитии хронического гастрита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; (5):16-21. [Dudnikova EV, Bad'yan AS, Nesterova EV, Besedina EA. The role of  $\beta$ 2-defensin in the development of chronic gastritis in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020; (5): 16-21. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-16-21
22. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, Gottrand F, Celinska-Cedro D, Romagiannikou E, Orderda G, Kolacek S, Urruzuno P, Martínez-Gómez MJ, Casswall T, Ashorn M, Bodanszky H, Mégraud F. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006;55(12):1711-6. DOI: 10.1136/gut.2006.091272
23. Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy. MST0. *Endoscopy*. 2009;41(8):727-8.
24. Аруин ЛИ, Кононов АВ, Мозговой СИ. Новая классификация хронического гастрита. *Актуальные вопросы патологической анатомии*. 2009;(1):5-8. [Aruin LI, Kononov AV, Mozgovoij SI. New classification of chronic gastritis. *Topical Issues of Pathological Anatomy*. 2009;(1):5-8 (In Russian)]
25. Peek RM Jr, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiological Reviews*. 2010;90(3):831-58. DOI: 10.1152/physrev.00039.2009
26. Grubman A, Kaparakis M, Viala J, Allison C, Badaea L, Karrar A, Boneca IG, Le Bourhis L, Reeve S,

Smith IA, Hartland EL, Philpott DJ, Ferrero RL. The innate immune molecule, NOD1, regulates direct killing of *Helicobacter pylori* by antimicrobial peptides. *Cellular Microbiology*. 2010;12(5):626-39. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01421.x

27. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Date Y, Nishi Y, Inoue K, Wada A, Hirayama T, Nakazato M, Kohno S. Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(10):1916-23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40334.x

28. Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signaling pathways. *Cellular Microbiology*. 2005;7(10):1387-97. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2005.00590.x

### Сведения об авторах

Беседина Дарья Юрьевна, студент, специалист секретариата ученого совета, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29; тел.: +7988-5567962; e-mail: besedinad@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>

Бадьян Александра Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29, тел.: +7918-5248637; e-mail: alex.badyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4754-8156>

Дудникова Элеонора Васильевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29, тел.: +79289026748; e-mail: kaf.det.bol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3205-5148>

Беседина Елена Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29; тел.: +79281797583; e-mail: besedina-dasha@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Сапронова Наталья Германовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней №1, ученый секретарь ученого совета, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29; тел.: +79185549466, e-mail: sapronovang@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>

Скоробогатый Алексей Игоревич, студент, медицинский брат эндокринологического отделения, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29, тел. +79508537262, e-mail: zanetti1908@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9848-3391>

### Author information

Daria Yu. Besedina, student, specialist of the Secretariat of the Academic Council, Rostov State Medical University; Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: + 7-988-556-79-62, e-mail: besedinad@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>

Aleksandra S. Badyan, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University; Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: + 7-918-524-86-37, e-mail: alex.badyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4754-8156>

Eleonora V. Dudnikova, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 1, Rostov State Medical University; Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: +79289026748, e-mail: kaf.det.bol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3205-5148>

Elena A. Besedina, Associate Professor of the Department of Children's Diseases No. 1, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Rostov State Medical University; Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: + 79281797583, e-mail: besedina-dasha@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Natalia G. Sapronova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, Scientific Secretary of the Academic Council, Rostov State Medical University; Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: + 7-918-554-94-66, e-mail: sapronovang@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>

Alexey I. Skorobogaty, student, medical brother of the endocrinology department, Rostov State Medical University; Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022; Phone: + 79508537262, e-mail: zanetti1908@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9848-3391>

Дата поступления 10.12.2021

Дата рецензирования 12.03.2022

Принята к печати 11.03.2022

Received 10 December 2021

Revision Received 12 March 2022

Accepted 11 March 2022