

## РОЛЬ $\alpha$ -1-3-ДЕФЕНЗИНА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Дудникова Э.В.<sup>1</sup>, Бадьян А.С.<sup>1</sup>, Чернова М.С.<sup>1</sup>, Педченко Е.Г.<sup>1</sup>, Зазьян Э.В.<sup>1</sup>,  
Азиева Н.У.<sup>1</sup>, Соколова Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: alex.badyan@rambler.ru

Проведен анализ взаимосвязи  $\alpha$ -1-3-дефензина и особенности клинической картины хронического гастродуоденита у детей, а также выраженности эндоскопических и морфологических изменений в слизистой оболочке желудка. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой зависимости между уровнем  $\alpha$ -1-3-дефензина и выраженностью клинической симптоматики ( $p>0,05$ ). Была обнаружена прямая тесная связь между уровнем HNP1-3 и тяжестью поражения желудка ( $p=0,04$ ) согласно результатам эзофагогастродуоденоскопии. Также выявлена статистически значимая прямая зависимость между концентрацией  $\alpha$ -1-3-дефензина и выраженностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка ( $p=0,001$ ), наличием дистрофических изменений в ( $p=0,002$ ), а также наличием лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке желудка при морфологическом исследовании ( $p=0,005$ ). Результаты, выявленные в ходе нашей работы, подчеркивают важную многогранную роль  $\alpha$ -1-3-дефензина в развитии хронического гастродуоденита.

Ключевые слова:  $\alpha$ -1-3-дефензин, хронический гастродуоденит, дети.

## THE ROLE OF 1-3-ALPHA-DEFENSIN IN DEVELOPMENT OF CHRONIC INFLAMMATIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Dudnikova E.V.<sup>1</sup>, Badyan A.S.<sup>1</sup>, Chernova M.S.<sup>1</sup>, Pedchenko E.G.<sup>1</sup>, Zazyan E.V.<sup>1</sup>,  
Azieva N.U.<sup>1</sup>, Sokolova N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov state medical university of Russian Federation Health Ministry, Rostov-on-don, Russia, e-mail: alex.badyan@rambler.ru

We evaluated the correlation between the 1-3-alpha-defensin and the clinical presentation of chronic gastritis in children, as well as with the expression of endoscopic and morphological changes of gastric mucosa. Correlation analysis didn't reveal any statistically important relationship between the 1-3-alpha-defensin level and the expression of clinical symptoms ( $p>0,05$ ). According to the results of esophagogastroduodenoscopy, there is a significant relationship between the HNP1-3 level and the severity of gastric mucosal lesions ( $p=0,04$ ). Our data emphasize the important multifaceted role of the 1-3-alpha-defensin in the development of chronic gastritis.

Keywords: 1-3-alpha-defensin, chronic gastritis, children.

Изучение болезней органов пищеварения у детей занимает одно из ведущих мест в общем ряду важнейших медицинских проблем XX и XXI века [1]. Неуклонный рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и хроническим гастродуоденитом (ХГД), а также нивелирование классической картины и повышение частоты выявления атрофических и метапластических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [2] у детей предопределили необходимость более глубокого изучения патогенеза заболеваний для правильной коррекции терапии и выбора тактики наблюдения за пациентами.

В этом аспекте становится актуальным изучение катионных антимикробных пептидов (АМП), и в частности дефензинов, являющихся наиболее древней системой противомикробной защиты, играя значительную роль в качестве регуляторного

механизма, гармонизирующего между собой отношения макро- и микроорганизмов и максимально эффективно реализующей себя на эпителиальных поверхностях слизистых и кожи человека [3,4].  $\alpha$ -1-3-дефензин (HNP1-3) является основным содержимым азурофильных гранул нейтрофилов, обладающих выраженной плюральностью биологических эффектов [5,6]. Учитывая их антибактериальное, про- и противовоспалительное, ранозаживляющее действия [7], несомненным становится роль HNP 1-3 в развитии ХГД. Isomoto Н. (2004) выявил, что концентрация  $\alpha$ -1-3-дефензина в желудочном соке четко коррелирует с уровнем содержания IL-8/CXCL8 и количеством нейтрофилов в инфицированных регионах СОЖ [8,9]. При этом Soyлу О.В. и соавт. (2008) показали значительную насыщенность  $\alpha$ -1-3-дефензинами нейтрофилов в биоптатах СОЖ детей, страдающих гастритом типа В. Однако данных о фоне HNP1-3 у детей с ХГД обнаружено не было, что и предопределило целесообразность данного исследования [10].

**Цель:** выявить зависимость между уровнем HNP 1-3 и клиникой ХГД, а также выраженностью эндоскопических и морфологических изменений в СОЖ.

**Материалы и методы.** На базе педиатрического соматического отделения МЛПУЗ «ГБ №20» было обследовано 70 детей, страдающих ХГД в сочетании с ГЭРБ, из них 37 мальчиков и 33 девочки, в возрасте 8-14 лет, а также 21 ребенок I и IIa групп здоровья, сопоставимых по возрасту и полу с основной клинической группой.

**Критерии включения в исследование:**

1. Дети 8-14 лет, самостоятельно и родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие хронического воспалительного заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта (гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) в стадии клинико-эндоскопического обострения.

**Критерии исключения:**

1. Наличие у пациента клинически значимых сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения.
2. Нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании.
3. Наличие противопоказаний для проведения процедур, входящих в комплекс обследования.

Всем детям было проведено комплексное клинико-anamnestическое обследование с углубленным изучением системы органов пищеварения, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с применением видеосистемы EXERA II (NBI-технологии) с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка с последующим гистологическим исследованием. Уровень HNP 1-3 определялся в сыворотке крови методом ИФА на

анализаторе «TECAN SunRise» (Швейцария) тест-системами «Immundiagnostik», Германия. Для изучения особенностей клиники воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ использовали метод клинической оценки заболевания, разработанный Л.К. Андрищевой, С.М. Макеевым (Л.К. Андрищева, 1985), включающий определение интегрального показателя патологии (ИПП).

#### Дизайн исследования:

1) оценить клиническую картину заболевания в основной клинической группе; 2) оценить уровень HNP 1-3 в сыворотке крови в обеих группах; 3) сравнить вышеперечисленные показатели в обеих группах; 3) оценить корреляционную связь между уровнем HNP 1-3 и степенью эндоскопических и морфологических изменений СОЖ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием точного теста Фишера для таблиц сопряженности (ТТФ), критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез  $p = 0,01$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень HNP1-3 основной клинической группы составил  $96,34 \pm 16,5$  нг/мл, что в 8,6 раза выше средней величины данного АМП у детей контрольной группы ( $11,2 \pm 0,96$  нг/мл) ( $p=0,006$ ) (таблица) и отражает важную роль АМП в развитии воспалительных заболеваний ЖКТ.

#### Уровень $\alpha$ -дефензина 1-3 детей основной и контрольной групп обследования

	Основная клиническая группа N=70				Контрольная группа N=21			
	$\bar{X}$	m	Me	Q25-75	$\bar{X}$	m	Me	Q25-75
<b>HN P 1-3</b>	<b>96, 34*</b>	16 ,54	60, 19	22,65-112,3	11 ,2	0 ,96	12, 5	8,25- 13,5

**Примечание:** \*- различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ( $p=0,006$ ).

При изучении жалоб детей, включенных в исследование, было выделено три синдрома, характерных для подавляющего большинства обследованных: синдром абдоминальных болей, симптомокомплекс верхней диспепсии и проявления астеновегетативных нарушений. В связи с тем, что HNP 1-3 обладают многочисленными плейотропными биологическими эффектами, нами был проведен анализ зависимости клинической картины заболевания от уровня дефензинов. Данный анализ проводился путем оценки общего ИПП, а также ИПП болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов с точки зрения их концентрации. Корреляционный анализ по коэффициентам Спирмена и Пирсона не выявил статистически значимой зависимости между уровнем  $\alpha$ -1-3-дефензина и выраженностью клинической симптоматики ( $p > 0,05$  для всех групп сравнения).

При оценке результатов ЭГДС были получены следующие результаты. Статистически значимой связи между концентрацией HNP1-3 и тяжестью поражения пищевода выявлено не было ( $p > 0,05$ ): средний уровень АМП среди детей с рефлюкс-эзофагитом I степени составил  $88,7 \pm 13,48$  нг/мл, тогда как с рефлюкс-эзофагитом II степени –  $177,9 \pm 134,8$  нг/мл. При проведении внутрigrуппового анализа концентрации АМП в сыворотке крови у детей с различными нозологическими формами ХГД была обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем HNP1-3 и тяжестью поражения желудка ( $p = 0,044$ ). Средний уровень  $\alpha$ -1-3-дефензина среди детей с поверхностным гастродуоденитом был равен  $94,84 \pm 17,52$  нг/мл, тогда как с эрозивными формами заболевания –  $121,06 \pm 11,01$  нг/мл.

Полученная нами прямая связь между концентрацией АМП в сыворотке крови и формами ХГД послужила основанием для дальнейшего изучения продукции HNP1-3 с учетом морфологических изменений в СОЖ, в том числе активности воспалительных, дистрофических, склеротических процессов, для более точного понимания роли дефензинов в генезе заболевания.

Средний уровень HNP1-3 среди детей с низкой степенью воспалительных изменений в СОЖ составил  $56,27 \pm 8,8$  нг/мл, тогда как с умеренной активностью определялся в диапазоне  $149,77 \pm 34,76$  нг/мл, при этом полученная разница являлась достоверной ( $p = 0,000487$ ), и значительно отличалась от показателей группы контроля ( $p = 0,00001$ ). Кроме того, уровень HNP1-3 у детей с дистрофическими изменениями в СОЖ ( $\bar{X} = 143,98 \pm 29,44$  нг/мл) был достоверно выше концентрации среди пациентов без дистрофических изменений ( $\bar{X} = 45,9 \pm 7,42$  нг/мл) ( $p = 0,002439$ ). Корреляционная связь обнаружена также между наличием лимфоидных фолликулов в СОЖ при морфологическом исследовании, косвенно отражающих наличие НР-инфекции, и высоким уровнем HNP 1-3 ( $\bar{X} = 176,49 \pm 58,36$  нг/мл) ( $p = 0,005$ ), являющимся также проявлением локального и системного ответа на внедрение инфекционного агента. Зависимости между HNP1-3 и выраженностью склеротических изменений обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

### **Вывод**

Таким образом, результаты, полученные в ходе нашей работы, выявили важную многогранную роль  $\alpha$ -1-3-дефензина в развитии хронических воспалительных заболеваний ВОПТ: HNP1-3 определяет выраженность эндоскопических и морфологических изменений в СОЖ при ХГД у детей, однако не отражает особенностей клинической картины заболевания. В связи с тем, что HNP1-3 синтезируется в основном конституционально, то есть уровень его экспрессии заложен генотипом человека, и в меньшей степени индуцибельно, это дает возможность использовать данный критерий в качестве прогноза степени системного и

локального воспалительного ответа организма, и, в частности, степени морфологических изменений в СОЖ.

### Список литературы

1. Абатуров А.Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания [Текст] / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя. - О.: ВМВ, 2011. - 264 с.
2. Запруднов А.М. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии/А.М. Запруднов, К.И. Григорьев//Педиатрия. 2011, №2.
3. Леонтьева Н.И. Влияние разных форм пилорических хеликобактеров на морфологические изменения в слизистой оболочке желудка/ Н.И. Леонтьева, И.Т. Щербаков, Н.М. Грачева, Б.Н. Хренников, Э.Г. Щербакова. // Медицинский альманах.- 2011.- №2(15).
4. Findlay B., Zhanel G.G., Schweizer F. Cationic amphiphiles, a new generation of antimicrobials inspired by the natural antimicrobial peptide scaffold// Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54, № 10. – P. 4049-4058.
5. Rehaume L.M., Hancock R.E. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function// Crit. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 185–200.
6. Kohlgraf K.G., Pingel L.C., Dietrich D.E., Brogden K.A. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants// Future Microbiol. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 99-113/
7. Steinstraesser L. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality/ Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, Al-Benna S.// Immunobiology. 2011 Mar; 216(3):322-33.
8. H. Isomoto. Concentrations of alpha- and beta-defensins in gastric juice of patients with various gastroduodenal diseases/ H. Isomoto, H. Mukae, H. Ishimoto, C.Y. Wen, A. Wada, K. Ohnita, Y. Mizuta, I. Murata, T. Hirayama, M. Nakazato, S. Kohno// World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 99-103.
9. N. Yamaguchi. Concentrations of alpha- and beta-defensins in plasma of patients with inflammatory bowel disease/ N. Yamaguchi, H. Isomoto, H. Mukae, H. Ishimoto, K. Ohnita, S. Shikuwa, Y. Mizuta, M. Nakazato, S. Kohno// Inflamm. Res. – 2009. – Vol. 58, № 4. – P. 192-197.
10. Soylu O.B., Ozturk Y., Ozer E. Alpha-defensin expression in the gastric tissue of children with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis: an immunohistochemical study// J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. - Vol. 46, № 4. –P. 474-477.

**Рецензенты:**

Афонин А.А., д.м.н, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Лебедеко А.А., д.м.н, заведующий кафедрой детских болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.