

# Влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* на воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта детей с хроническим гастритом

Е.М.Спивак<sup>1</sup>, Р.М.Левит<sup>1</sup>, Г.В.Кузьмина<sup>2</sup>, М.Ю.Деменчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области», Ярославль, Российская Федерация

Целью работы было установить особенности клинических, эндоскопических проявлений и патоморфологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при *Hp*-ассоциированном хроническом гастрите у детей в зависимости от генетической характеристики *Helicobacter pylori* (*Hp*). Обследовано 96 детей в возрасте 12–17 лет с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом. Анализировали клинические проявления заболевания, эндоскопические и морфологические параметры слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в сопоставлении с генетической характеристикой *Hp*. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в материале гастробиоптатов определяли штаммы *Hp*, имеющие факторы патогенности *VacA*, *CagA*, *IceA*, *BabA*, а также субъединицу уреазы *UreI*. Различий в клинических проявлениях хронического гастрита, ассоциированного с различными штаммами *Hp*, не выявлено. Одновременно установлено, что колонизация слизистой оболочки желудка штаммами *Hp* с генетической структурой, содержащей факторы патогенности *UreI*, *CagA*, *VacA*, *BabA*, *IceA*, при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у детей является фактором усиления и увеличения распространенности воспалительного процесса, появления эндоскопических и морфологических признаков атрофии. Наибольшее влияние на указанные показатели оказывает присутствие в геноме микроорганизма *CagA*. Выраженность и активность воспаления значительно нарастают при сочетании в геноме *Hp* нескольких факторов патогенности.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, факторы патогенности, хронический гастрит, дети

**Для цитирования:** Спивак Е.М., Левит Р.М., Кузьмина Г.В., Деменчук М.Ю. Влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* на воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта детей с хроническим гастритом. Бактериология. 2017; 2(4): 25–29. DOI:10.20953/2500-1027-2017-4-25-29

## The influence of genetic features of *Helicobacter pylori* on the inflammatory process in the mucosa of the upper digestive tract of children with chronic gastritis

E.M.Spivak<sup>1</sup>, R.M.Levit<sup>1</sup>, G.V.Kuzmina<sup>2</sup>, M.Yu.Demenchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation;

<sup>2</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in Yaroslavl region, Yaroslavl, Russian Federation

The aim of this work is to characterize the clinical, endoscopic manifestations and pathomorphology of the gastric and duodenal mucosa in *Hp*-associated chronic gastritis in children depending on the genetic characteristics of *Helicobacter pylori*. The study included 96 children aged 12–17 years with chronic *Hp*-associated gastritis. Clinical manifestations, endoscopic and morphological parameters of the gastric and duodenum mucosa in comparison with the genetic characteristics of *Hp* have been analyzed. *Hp* strains having the pathogenicity factors *VacA*, *CagA*, *IceA*, *BabA*, as well as the subunit urease *UreI* were determined by the PCR method in the material of gastrobiopsies. There were no differences in clinical manifestations of chronic gastritis associated with different *Hp* strains. It also has been established that colonization of the gastric mucosa by *Hp* strains with a genetic structure containing the virulence factors *UreI*, *CagA*, *VacA*, *BabA* and *IceA* in chronic *Hp*-associated gastritis in children is increasing and increasing prevalence of the inflammatory process, the appearance of endoscopic and morphological signs of atrophy. The presence of the *CagA* factor in the genome of the microorganism has the greatest impact on these indicators. The manifestation and activity of inflammation increases significantly under combination of several *Hp* virulence factors in the genome.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, virulence factors, chronic gastritis, children

**For citation:** Spivak E.M., Levit R.M., Kuzmina G.V., Demenchuk M.Yu. The influence of genetic features of *Helicobacter pylori* on the inflammatory process in the mucosa of the upper digestive tract of children with chronic gastritis. Bacteriology. 2017; 2(4): 25–29. (In Russian). DOI:10.20953/2500-1027-2017-4-25-29

### Для корреспонденции:

Спивак Евгений Маркович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»

Адрес: 150054, Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: (4852) 30-5641

E-mail: spivak58@mail.ru

Статья поступила 24.10.2017 г., принята к печати 22.12.2017 г.

### For correspondence:

Evgeny M. Spivak, MD, PhD, DSc, professor, of the department of faculty pediatrics with the propaedeutics childhood diseases, Yaroslavl State Medical University

Address: 5 Revoliutsionnaya str., Yaroslavl, 150054, Russian Federation

Phone: (4852) 30-5641

E-mail: spivak58@mail.ru

The article was received 24.10.2017, accepted for publication 22.12.2017

**В** настоящее время бактерия *Helicobacter pylori* (*Hp*) признана ведущим этиологическим фактором хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта во всех возрастных группах, в том числе у детей [1–3]. Установлено, что при высоких показателях распространенности *Hp* среди детей на территории Российской Федерации *Hp*-ассоциированные гастродуоденальные заболевания развиваются лишь у небольшой части инфицированных. Клинические проявления пилорического хеликобактериоза у детей весьма вариабельны: бессимптомное бактерионосительство, хроническая воспалительная патология различной выраженности, язвенная болезнь [4, 5].

Доказано, что *Hp* свойственен значительный генетический полиморфизм, что определяет ее вирулентность и патогенность; данная бактерия выступает в качестве патогена, комменсала или сапрофита [6, 7]. Молекулярно-генетические особенности инфекта могут оказывать существенное влияние на характер изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, а следовательно, на развитие, течение, прогноз гастродуоденальной патологии, а также эффективность терапии [3].

В настоящее время в соответствии с действующими консенсусами выявление *Hp* в абсолютном большинстве случаев автоматически ведет к назначению антихеликобактерного лечения. Однако в тех случаях, когда слизистая оболочка желудка колонизирована слабопатогенными штаммами *Hp* и отсутствуют выраженные клинико-эндоскопические и морфологические изменения, использование стандартных эрадикационных схем далеко не всегда может считаться оправданным [8]. Все вышеперечисленное обуславливает важность изучения молекулярно-генетической структуры *Hp* при *Hp*-ассоциированных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. Применительно к пациентам детского возраста этот вопрос является малоисследованным, что затрудняет разработку новых подходов к терапии указанной патологии.

**Цель настоящей работы** – установить особенности клинических, эндоскопических проявлений и патоморфологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при *Hp*-ассоциированном хроническом гастрите у детей в зависимости от генетической характеристики *Helicobacter pylori*.

### Материалы и методы

Материалом для работы послужили данные обследования 96 детей в возрасте от 12 до 17 лет (в среднем  $15,1 \pm 0,4$ ), в том числе 44 мальчиков и 52 девочек, которым в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара верифицирован диагноз «хронический гастрит» (ХГ).

Дизайн работы предусматривал анализ клинических данных с детальной характеристикой симптоматики ХГ: абдоминального болевого, диспепсического, астеновегетативного и интоксикационного синдромов. Во всех случаях проводилась эзофагогастродуоденоскопия с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки

(ДПК). Выявление *Helicobacter pylori* осуществлялась с помощью трех методик:

1. уреазный тест с определением в биопсийном материале специфической уреазной активности, обусловленной присутствием инфекта (производитель НИИ ЭКФ, г. Санкт-Петербург);

2. гистологический метод: окраска бактерий по Романовскому-Гимзе с последующей оценкой степени обсемененности *Helicobacter pylori* (незначительная, умеренная и выраженная) в соответствии со стандартной визуально-аналоговой шкалой;

3. обнаружение ДНК инфекта в биоптатах с помощью ПЦР (тест-система фирмы «ДНК-Технология», Москва).

Для типирования штамма *Helicobacter pylori* использовали метод ПЦР с применением тест-систем фирм «Синтол» и «Литех» (Москва). В материале гастробиоптатов определяли присутствие штаммов *Hp*, имеющих следующие факторы патогенности: *VacA* (вакуолизирующий цитотоксин), *CagA* (продукт одного из генов «островка патогенности»); *IceA* (фактор, индуцирующий контакт *Hp* с эпителием); *BabA* (адгезин к Leb-антигенам групп крови); субъединицу уреазы *Urel*.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ «StatPlus 2009». Для оценки взаимосвязей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значимость различий относительных величин определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При типировании *Hp* более чем у половины детей с ХГ (55,2%) определялось наличие высокопатогенных штаммов инфекта. Частота регистрации отдельных факторов патогенности *Hp* представлена в таблице 1.

Важнейшей характеристикой *Hp* является способность вырабатывать уреазу, что дает возможность микроорганизму выживать в неблагоприятной для него кислой среде желудка. В настоящее время описано 7 генов, кодирующих синтез этого фермента. Гены *ureA* и *ureB* обеспечивают структурные субъединицы фермента, *ureA* стимулирует NO-синтазу, катализирующую реакцию образования NO – одного из универсальных факторов воспаления, *ureB* способствует хемотаксису лейкоцитов. Таким образом, усиливается воспалительный процесс в СОЖ. Гены *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* кодируют формирование дополнительных белков, необходимых для сборки молекулы и включения в нее молекул никеля. Особую роль играет ген *ureI*, который обеспечивает образование специального канала для водородных ионов. Именно через него идет транспорт мочевины в цитоплазму *Hp*, где она в последующем гидролизуется [9]. Следовательно, *ureI* можно считать одним из факторов высокой патогенности инфекта. Среди наших пациентов штаммы, содержащие *ureI*, выявлены в 37,8% случаев.

Основным маркером островка патогенности *Hp* считается ген *cagA*, в связи с чем штаммы бактерии подразделяются на *cagA+* (позитивные) и *cagA-* (негативные). *CagA* рассматривают как специфический ген, который появился в связи с

колонизацией *Hp* организма человека. Он кодирует синтез критического иммунодоминантного белка – одного из главных факторов патогенности *Hp*. Биологические эффекты *CagA* многообразны. Он непосредственно участвует в нарушении целостности эпителиального покрова СОЖ, индуцирует нарушение процессов клеточного обновления в ней в виде неконтролируемой пролиферации эпителиоцитов и лимфоидных клеток, участвует в секреции провоспалительных цитокинов и в формировании, таким образом, хронической воспалительной реакции [10, 11]. В островке патогенности *Hp* имеются белки особой секреторной системы, которая осуществляет транспортировку эффекторных молекул инфекта в эпителиоциты СОЖ. Эти протеины строят специфическую шприцеобразную структуру, посредством которой происходит проникновение *CagA* в клетки хозяина, где он подвергается фосфорилированию. Фосфорилирование, в свою очередь, приводит к изменению цитоскелета эпителиоцитов, в результате чего в них происходят морфологические изменения, а также к уменьшению подвижности клетки, что замедляет процессы регенерации эпителия. Под влиянием *CagA* в эпителии активируются клеточная пролиферация и апоптоз, стимулируется выработка интерлейкинов [6, 10–12].

Нами установлено, что доля *cagA*-положительных штаммов *Hp* у детей с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом составила 27,1%. С сопоставимой частотой (32,3%) обнаруживался ген *vacA*, который кодирует синтез вакуолизирующего цитотоксина. Продукт этого гена, белок *VacA*, вызывает образование вакуолей в эпителиоцитах СОЖ, это воздействует на АТФ-азу V типа, создавая тем самым кислую внутриклеточную среду, что способствует накоплению внутри клетки аммиака и других осмотически активных веществ. В результате вакуоли набухают, сливаются друг с другом, в итоге происходит разрыв цитоплазматической мембраны и гибель клетки [10]. Другими неблагоприятными эффектами этого токсина являются ингибирование секреции хлороводородной кислоты в париетальных клетках, увеличение синтеза пепсиногена в главных клетках, угнетение расщепляющей способности эндосом и лизосом, клеточной пролиферации, повреждение митохондрий, нарушение презентации антигенов. Между *CagA* и *VacA* генотипами *Hp* существует ассоциация, поэтому большинство *VacA*-штаммов являются *CagA*+. Это дает основание полагать, что *VacA* служит не самостоятельным, а скорее, дополнительным фактором патогенности *Hp* [3, 7].

Необходимым условием реализации патогенного эффекта *Hp* можно считать его способность фиксироваться на клетках покровного эпителия. Адгезия бактерии резко снижает возможность ее элиминации из организма. Она осуществляется за счет взаимодействия между лигандами *Hp* и соответствующими рецепторами на цитоплазматической мембране клеток СОЖ. Этот процесс находится под контролем специального гена *babA*. Он кодирует образование одноименного протеина, который является посредником сцепления между антигенами Lewis b на эпителиальных клетках СОЖ и *Hp* [13, 14].

По нашим данным, доля *BabA*-положительных пациентов в группе детей с ХГ составила 12,5%.

Еще одним фактором патогенности *Hp* служит ген цитотоксичности *iceA*, который активируется при контакте ин-

Таблица 1. Частота выявления факторов патогенности *Helicobacter pylori* при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у детей

Фактор патогенности <i>Hp</i>	Частота встречаемости, %
Urel	34,4
CagA	27,1
VacA	32,3
IceA	25,0
BabA	12,5

фекта с эпителием СОЖ. Выделяют 2 аллельные формы гена: *iceA1* и *iceA2*. При этом инфицирование *IceA1* сопровождается большей степенью инфильтрации собственной пластинки СОЖ полиморфноядерными нейтрофилами. Доказано также, что *IceA*, наряду с *BabA*, индуцирует адгезию *Hp* к эпителиоцитам СОЖ человека [15]. Среди детей с ХГ, включенных в настоящее исследование, *IceA*-положительным был каждый четвертый больной (25%).

Все обследованные дети были распределены на 2 группы. Первую из них (основную) составили 53 пациента, у которых выявлены высокопатогенные штаммы *Hp*. В большинстве случаев (66%) зафиксировано сочетание нескольких изучаемых факторов патогенности *Hp* (от 2 до 5). Во вторую группу (сравнения) включены 43 ребенка с ХГ, ассоциированным со штаммами *Hp*, в геноме которых исследуемые факторы патогенности отсутствовали.

Сравнение клинических проявлений ХГ в выделенных группах больных не выявило значимых различий, что указывает на отсутствие каких-либо специфических клинических проявлений заболевания, зависящих от генетической характеристики *Hp*.

Одновременно нами получены статистически достоверные межгрупповые различия в эндоскопической картине СОЖ и ДПК. Установлено, что колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* приводит к расширению зоны ее повреждения. Хроническое воспаление в субкардии регистрировалось у 24,5% пациентов основной группы против 7% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), а пангастрит у них выявлялся более чем в 3 раза чаще (34% против 9,3%,  $p < 0,01$ ). Макроскопически воспаление в СОЖ, вызванное высокопатогенными штаммами *Hp*, характеризуется следующими особенностями: практически у каждого второго пациента (47,2%) имеет место выраженный процесс: в большинстве случаев (79,2%) гиперпластический, у 22,6% из них выявляются визуальные признаки атрофии. У детей из группы сравнения, напротив, преобладает умеренное или незначительное воспаление (83,7%), чаще поверхностное (55,8%), проявления атрофического процесса регистрируются в единичных случаях (4,8%,  $p < 0,05$ ). Макроскопические признаки выраженного дуоденита значительно чаще фиксировались в основной группе (67,9% против 27,9%,  $p < 0,005$ ); фолликулярного бульбита (17% против 4,8%,  $p < 0,05$ ).

При оценке морфологических характеристик хронического воспаления в СОЖ обнаружено, что колонизация ее высокопатогенными штаммами *Hp* коррелирует с более выраженным показателем обсемененности. Так, в группе сравнения у каждого второго пациента (51,2%) она была незначительной, тогда как в основной группе доминировали случаи умеренной и высокой обсемененности (суммарно 79,2%). Большая выраженность и активность воспалительного про-

**Таблица 2. Выраженность хронического воспаления СОЖ у детей ХГ (%)**

Выраженность хронического воспаления в СОЖ	Группы пациентов сравнения		Достоверность различий (p)
	основная	основная	
<b>Степень воспаления в теле желудка</b>			
Начальная	82,9	53,0*	<0,05
Умеренная	12,2	30,6*	<0,05
Выраженная	4,9	16,4	>0,05
<b>Степень воспаления в антральном отделе желудка</b>			
Начальная	80,4	28,6*	<0,005
Умеренная	7,4	22,4*	<0,05
Выраженная	12,2	49,0*	<0,005

Примечание: \* – различия достоверны.

цесса у детей основной группы (табл. 2) подтверждались высокой частотой обнаружения у них микроэрозий (34% против 14%,  $p < 0,05$ ) и лимфоидных фолликулов (41,5% против 16,2,  $p < 0,01$ ) при морфологическом исследовании гастробиоптатов.

Корреляционный анализ позволил установить, что наиболее сильное влияние на выраженность воспаления в слизистой оболочке как тела желудка, так и антрального отдела оказывает наличие гена *cagA*. Присутствие этого фактора патогенности положительно коррелирует со всеми показателями воспалительного процесса: выраженностью ( $R = +0,42$ ,  $p < 0,001$ ), активностью ( $R = 0,35$ ,  $p < 0,01$ ), признаками атрофии ( $R = +0,35$ ,  $p < 0,001$ ), микроэрозиями ( $R = +0,34$ ,  $p < 0,001$ ) и лимфоидными фолликулами ( $R = +0,32$ ,  $p < 0,01$ ). Наличие других факторов патогенности в геноме *Hp* также прямо коррелирует со степенью хронического воспаления в СОЖ. Одновременное присутствие нескольких из них увеличивает тесноту этой взаимосвязи: значения коэффициента Спирмена возрастают до +0,57.

Установлено, что комбинация (*cagA + vacA + baba2*), названная триплексом генов, у взрослых пациентов ассоциируется с большей выраженностью воспаления в СОЖ, высоким риском развития в ней эрозивно-язвенных процессов, интестинальной метаплазии, а также аденокарциномы желудка [16–18]. Мы наблюдали двух пациентов с геномом *Hp*, включавшим *CagA + VacA + BabA*; в обоих случаях имела место максимальная выраженность и активность процесса в СОЖ, а также признаки ее атрофии.

### Заключение

Таким образом, колонизация слизистой оболочки желудка штаммами *Helicobacter pylori* с генетической структурой, содержащей факторы патогенности *UreI*, *CagA*, *VacA*, *BabA*, *IceA*, при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у детей является фактором усиления выраженности, активности и распространенности воспалительного процесса, появления признаков атрофии. Наибольшее влияние на указанные показатели оказывает присутствие в геноме микроорганизма *cagA*, а также сочетания нескольких факторов патогенности.

### Литература

1. Александрова ВА, Козлова ИП. Спорные и нерешенные вопросы хеликобактерной инфекции у детей. Лечащий врач. 2011;2:13-6.

2. Сапожников ВГ, Воробьева АВ. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2015;22(1):23-6. DOI: 10.12737/9071

3. Нижевич АА, Валева ДС. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М, 2017, с. 129-201.

4. Бельмер СВ, Гасилина ТВ. Хронический гастродуоденит у детей. Спорные вопросы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009;54(3):80-3.

5. Спивак ЕМ, Левит РМ, Аккуратова ИС, Надежин АС. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань, 2016, 172 с.

6. Blaser MJ. The biology of *cagA* in the *Helicobacter pylori* – human interaction. Gastroenterology. 2005 May;128(5):1512-5.

7. Veres G, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. Helicobacter. 2007;12(S1):38-44.

8. Барышникова НВ, Суворов АН, Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009;1:12-9.

9. Фадеенко ГД. Инфекция *Helicobacter pylori*: итоги 20-летнего изучения ее патогенности. Вестник Харьковского национального университета. Медицина. 2004;614:107-12.

10. Файзуллина РА, Абдуллина ЕВ. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Практическая медицина. 2011;1(49):74-8.

11. Исаков ВА, Домарадский ИВ. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика, 2003, 412 с.

12. Ливзан МА. Факторы ответа хозяина на инфекцию *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010;8(12):10-4.

13. Барышникова НВ. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009;2:50-6.

14. Pride DT, Meinersmann RL, Blaser MJ. Allelic variation within *Helicobacter pylori* *babA* and *babB*. Infect Immun. 2001 Feb;69(2):1160-71. DOI: 10.1128/IAI.69.2.1160-1171.2001

15. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *H. pylori*. J Dig Dis. 2013 Jul;14(7):341-9. DOI: 10.1111/1751-2980.12054.

16. Olfat F. O., Zheng Q., Oleastro M. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor *BabA* with duodenal ulcer disease in four European countries. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005 May 1;44(2):151-6. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.10.010

17. Yamaoka Y, Graham DY. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the role of *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA2* alone or in combination. *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure 2000. Kluwer Academic Publishers. 2000, p. 37-42.

18. Mendoza-Elizalde S, Cortés-Márquez AC, Giono-Cerezo S, Zuñiga G, Consuelo-Sánchez A, Valencia-Mayoral P, et al. Analysis of genotypic diversity of strains of *Helicobacter pylori* isolated from pediatric patients in Mexico. Infect Genet Evol. 2015 Jan;29:68-74. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.11.002

### References

1. Aleksandrova VA, Kozlova IP. Spornye i nereshennye voprosy khelikobakternoi infektsii u detei. Lechaschi Vrach Journal. 2011;2:13-6. (In Russian).

2. Sapozhnikov VG, Vorobiyova AV. The Clinical Manifestations of Chronic Diseases of the Digestive System in Children. Journal of New Medical Technologies. 2015;22(1):23-6. DOI: 10.12737/9071 (In Russian).

3. Nizhevich AA, Valeeva DS. Infektsiya *Helicobacter pylori* v detskom vozraste: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya. Bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u detei [*Helicobacter pylori* infection in children: modern aspects of diagnosis and treatment]. Moscow: "Medpraktika-M" Publ., 2017, pp. 129-201. (In Russian).

4. Belmer SV, Gasilina TV. Chronic gastroduodenitis in children: Controversial points. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2009;54(3):80-3. (In Russian).
5. Spivak EM, Levit RM, Akkuratova IS, Nadezhin AS. Khronicheskii gastroduodenit u detei: klinicheskie varianty, osobennosti diagnostiki i lecheniya [Chronic gastroduodenitis in children: clinical variants, diagnostic features and treatment]. Yaroslavl: "Filigran" Publ., 2016, 172 p. (In Russian).
6. Blaser MJ. The biology of cag in the *Helicobacter pylori* – human interaction. Gastroenterology. 2005 May;128(5):1512-5.
7. Veres G, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infeciontrics in pediatrics. *Helicobacter*. 2007;12(S1):38-44.
8. Baryshnikova NV, Suvorov AN, Tkachenko EI, Uspenskii YuP. Rol' geneticheskikh osobennostei *Helicobacter pylori* v patogeneze zabolevanii organov pishchevareniya: ot teorii k praktike. Eksperimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental & Clinical Gastroenterology). 2009;1:12-9. (In Russian).
9. Fadeenko GD. *Helicobacter pylori* infection: the results of 20-years study of its pathogenicity. The Journal of V.N.Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine". 2004;614:107-112. (In Russian).
10. Faizullina RA, Abdullina EV. Factors of pathogenicity and virulence of *Helicobacter pylori* in the development of *Helicobacter*-associated gastroduodenal pathology. Practical Medicine. 2011;1(49):74-8. (In Russian).
11. Isakov VA, Domaradskii IV. Khelikobakterioz [*Helicobacter*]. Moscow: "Medpraktika" Publ., 2003, 412 p. (In Russian).
12. Livzan MA. Faktory otveta khozyaina na infektsiyu *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2010;8(12):10-4. (In Russian).
13. Baryshnikova NV. Aktual'nye problemy diagnostiki khelikobakterioza. Eksperimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental & Clinical Gastroenterology). 2009;2:50-6. (In Russian).
14. Pride DT, Meinersmann RL, Blaser MJ. Allelic variation within *Helicobacter pylori* babA and babB. Infect Immun. 2001 Feb;69(2):1160-71. DOI: 10.1128/IAI.69.2.1160-1171.2001
15. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *H. pylori*. J Dig Dis. 2013 Jul;14(7):341-9. DOI: 10.1111/1751-2980.12054.
16. Olfat F. O., Zheng Q., Oleastro M. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005 May 1;44(2):151-6. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.10.010
17. Yamaoka Y, Graham DY. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the role of cagA, vacA, iceA, babA2 alone or in combination. *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure 2000. Kluwer Academic Publishers. 2000, p. 37-42.
18. Mendoza-Elizalde S, Cortés-Márquez AC, Giono-Cerezo S, Zuñiga G, Consuelo-Sánchez A, Valencia-Mayoral P, et al. Analysis of genotypic diversity of strains of *Helicobacter pylori* isolated from pediatric patients in Mexico. Infect Genet Evol. 2015 Jan;29:68-74. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.11.002

---

**Информация об авторах:**

Левит Рита Моисеевна, доктор медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский медицинский университет»  
 Адрес: 150054, Ярославль, ул. Революционная, 5  
 Телефон: (4852) 30-5641  
 E-mail: rlevit@mail.ru

Кузьмина Галина Владимировна, заведующая лабораторией бактериологии и паразитологии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области»  
 Адрес: 150054, Ярославль, ул. Чкалова, 4  
 Телефон: (4852) 25-2234  
 E-mail: mail@fguz.yar.ru

Деменчук Марина Юрьевна, врач-бактериолог лаборатории бактериологии и паразитологии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области»  
 Адрес: 150054, Ярославль, ул. Чкалова, 4  
 Телефон: (4852) 25-2234  
 E-mail: mail@fguz.yar.ru

---

**Information about authors:**

Rita M. Levit, MD, PhD, DSc, assistant professor of the department of faculty pediatrics with the propaedeutics childhood diseases, Yaroslavl State Medical University  
 Address: 5 Revolutsiionnaya str., Yaroslavl, 150054, Russian Federation  
 Phone: (4852) 30-5641  
 E-mail: rlevit@mail.ru

Galina V. Kuzmina, head of laboratory of bacteriology and parasitology, Center of Hygiene and Epidemiology in Yaroslavl region  
 Address: 4 Chkalov str., Yaroslavl, 150054, Russian Federation  
 Phone: (4852) 25-2234  
 E-mail: mail@fguz.yar.ru

Marina Yu. Demenchuk, doctor-bacteriologist of the laboratory of bacteriology and parasitology, Center of Hygiene and Epidemiology in Yaroslavl region  
 Address: 4 Chkalov str., Yaroslavl, 150054, Russian Federation  
 Phone: (4852) 25-2234  
 E-mail: mail@fguz.yar.ru