

## Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 19.12.2024 "Ключевые научные достижения в области гастроэнтерологии: итоги 2024 года"

Драпкина О.М.<sup>1,2</sup>, Маев И.В.<sup>2</sup>, Бордин Д.С.<sup>2,3,4</sup>, Бакулин И.Г.<sup>5</sup>, Гарбузова Е.В.<sup>1</sup>, Ершова А.И.<sup>1</sup>, Ливзан М.А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь; <sup>4</sup>ГБУЗ "Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы". Москва; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск, Россия

**Ключевые слова:** совет по терапевтическим наукам РАН, гастроэнтерология, хронический гастрит, рак желудка, заболевания кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 11/03-2025

Принята к публикации 15/04-2025



**Для цитирования:** Драпкина О.М., Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Гарбузова Е.В., Ершова А.И., Ливзан М.А. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 19.12.2024 "Ключевые научные достижения в области гастроэнтерологии: итоги 2024 года". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4386. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4386. EDN ZJSXRV



### Key Scientific Achievements in Gastroenterology in 2024: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences

Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>, Maev I. V.<sup>2</sup>, Bordin D. S.<sup>2,3,4</sup>, Bakulin I. G.<sup>5</sup>, Garbuzova E. V.<sup>1</sup>, Ershova A. I.<sup>1</sup>, Livzan M. A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Russian University of Medicine. Moscow; <sup>3</sup>Tver State Medical University. Tver; <sup>4</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Moscow; <sup>5</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. St. Petersburg;

<sup>6</sup>Omsk State Medical University. Omsk, Russia

**Keywords:** Internal Medicine Sciences' Council of the Russian Academy of Sciences, gastroenterology, chronic gastritis, stomach cancer, intestinal diseases, non-alcoholic fatty liver disease.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Maev I. V. ORCID: 0000-0001-6114-564X, Bordin D. S. ORCID: 0000-0003-2815-3992, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Garbuzova E. V.\* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017.

\*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

**Received:** 11/03-2025

**Accepted:** 15/04-2025

**For citation:** Drapkina O. M., Maev I. V., Bordin D. S., Bakulin I. G., Garbuzova E. V., Ershova A. I., Livzan M. A. Key Scientific Achievements in Gastroenterology in 2024: Meeting of the Internal Medicine Sciences' Council of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4386. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4386. EDN ZJSXRV

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заслуженный врач Российской Федерации; зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Маев И.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, проректор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-6114-564X, Бордин Д.С. — д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; профессор, кафедра общей врачебной практики и семейной медицины факультета последипломного образования, профессор, ORCID: 0000-0003-2815-3992, Бакулин И.Г. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, главный внештатный специалист по терапии Северо-западного федерального округа, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Гарбузова Е.В.\* — лаборатория клиномики, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ливзан М.А. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист по терапии Сибирского федерального округа, ORCID: 0000-0002-6581-7017].

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЛПС — липополисахарид, МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, РЖ — рак желудка, СРК — синдром раздраженного кишечника, ЦП — цирроз печени, ЭНС — энтеральная нервная система, HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, *H. pylori* — *Helicobacter pylori*.

19.12.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное ключевым научным достижениям гастроэнтерологии в 2024г. Целью данного заседания стало обсуждение актуальных вопросов гастроэнтерологической практики, включая проблемы профилактики рака желудка у пациентов с хроническим гастритом, а также приоритетные направления в диагностике и лечении патологии печени и различных заболеваний кишечника. Заседание приветственным словом открыла академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации (РФ), заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России Драпкина О. М. В ходе заседания были заслушаны доклады Бордина Д. С., Ливзан М. А., Маева И. В., Бакулина И. Г. За докладами следовало активное обсуждение участниками Совета.

### Тема доклада: Хронический гастрит и профилактика рака желудка.

*Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последиplomного образования ФГБОУ ВО "Тверской ГМУ" Минздрава России, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ "МКНПЦ им. А. С. Логинова"*

В соответствии с современными представлениями диагностика хронического гастрита направлена на уточнение его этиологии и стратификацию риска развития рака желудка (РЖ) у конкретного пациента [1-3]. В международных консенсусах и отечественных клинических рекомендациях подчеркивается, что именно этиология и стадия хронического гастрита определяют дальнейший прогноз, необходимость и кратность динамического наблюдения за больным.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее значимым фактором, вызывающим хронический гастрит, который может прогрессировать до таких тяжелых осложнений как язвенная болезнь, РЖ и MALT-лимфома [1]. При этом у подавляющего большинства пациентов наличие структурно-функциональных изменений слизистой оболочки желудка, обусловленных персистенцией активного

воспалительного процесса, не сопровождается развитием каких-либо специфических клинических проявлений, а у части больных симптомы могут отсутствовать [4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о снижении распространенности инфекции в популяции [5]. В исследованиях, выполненных в Санкт-Петербурге, показано уменьшение распространенности *H. pylori* среди населения с 51,4% в 2015г до 32,7% в 2023г [6]. Сопоставимые данные получены в Москве и Московской области, где инфицированность *H. pylori* в 2022-2024гг составила 37,06% населения [7], что оказалось значительно ниже показателя в 2006г — 60,7% [8].

По данным GLOBOCAN IARC 2022г, РЖ среди мужчин занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место в структуре онкологической смертности, среди женщин — 7-е и 4-е места, соответственно<sup>1</sup>. Вместе с тем важно подчеркнуть, что РЖ — это потенциально предотвратимое заболевание, поскольку в 90% случаев его развитие связано с устранимым причинным фактором — бактерией *H. pylori* [9].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие в РФ отмечается тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности от РЖ, остается проблема поздней диагностики и, следовательно, низкой выживаемости больных с момента выявления заболевания. По статистическим данным заболеваемость РЖ за период с 2013г по 2023г снизилась на 16,16%, а смертность — на 27,66%. Вместе с тем в 2023г 40% больных с установленным диагнозом РЖ погибли в течение 1 года наблюдения [10].

В метаанализ Chen YC, et al., объединившем данные 1748 статей из 111 стран мира, продемонстрировано снижение глобальной распространенности *H. pylori* среди взрослых на 15,9% за последние три десятилетия, что сопровождалось снижением заболеваемости РЖ [11]. Однако эксперты сделали акцент на том, что около 35,1% детей и подростков остаются инфицированными *H. pylori*, что в дальнейшем может привести к появлению новых случаев РЖ. Исследование Morgan E, et al., основанное на популяционном моделировании, предполагает рост числа случаев РЖ на 62% в течение последующего 20-летнего периода [12].

В настоящее время в качестве первичной профилактики РЖ рассматривается выявление и эрадикация инфекции *H. pylori*, тогда как под вторич-

<sup>1</sup> Globocan 2022 [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?types=0\\_1&mode=cancer&cancers=39&sort\\_by=value1&populations=&group\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?types=0_1&mode=cancer&cancers=39&sort_by=value1&populations=&group_populations=1) (20 January 2025).

ной профилактикой подразумевается проведение эндоскопического скрининга, задачами которого является диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка и верификация стадии хронического гастрита, а также обнаружение РЖ на ранних стадиях.

Говоря о первичной профилактике РЖ, следует подчеркнуть, что проведение эрадикации необходимо на любой стадии хронического гастрита [2, 3]. Метаанализ Sugano К демонстрирует, что эрадикация *H. pylori* связана со снижением риска развития РЖ с отношением шансов (ОШ) 0,46 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,39-0,55) [13]. Имеются исследования, подтверждающие эффективность эрадикационной терапии как меры канцеропревенции, на основе семейного анамнеза по РЖ. В одноцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в Южной Корее с участием 1838 родственников первой линии родства больных РЖ установлено, что эрадикационная терапия снижает частоту РЖ на 55% в среднем за 9,2 года наблюдения (ОШ 0,45; ДИ 95%, 0,21-0,94) [14]. Кроме того, эрадикация *H. pylori* приводила к снижению смертности от РЖ у лиц с уже развившимся РЖ на I стадии и перенесших эндоскопическую резекцию опухоли (ОШ 0,61; 95% ДИ, 0,40-0,92) [15]. Самым известным в этом отношении исследованием считается крупномасштабное проспективное исследование, которое проводилось в Тайване на островах Мацзу, где в период с 2004г по 2018г при выявлении инфекции *H. pylori* эрадикационную терапию прошли все жители в возрасте 30 лет и старше [16]. Данная стратегия привела к снижению распространенности *H. pylori* с 64,2% до 15,0%, к снижению числа случаев активной язвенной болезни до 3,0% к 2018г, а также показателей заболеваемости и смертности РЖ на 53% и 25%, соответственно.

Необходимо отметить, что подобная популяционная стратегия эрадикации *H. pylori* является более эффективной мерой профилактики РЖ с точки зрения финансовых затрат, чем эндоскопический скрининг. Например, данные японских исследователей демонстрируют, что стратегия эрадикации *H. pylori* предотвращает развитие 4,47 миллионов случаев РЖ и экономит 28,07 млрд долларов США на их лечение [17].

В условиях растущей антибиотикорезистентности *H. pylori* крайне важным является подбор высокоэффективных схем антибактериальной терапии [18]. На сегодняшний день эффективность трехкомпонентной терапии с амоксициллином и кларитромицином не достигает 90%, и, следовательно, не рекомендуется в качестве терапии первой линии в странах Европы и России. Напротив, четырехкомпонентные режимы, включающие препараты солей висмута, метронидазол или тинидазол, демонстрируют эффективность выше 90% [19].

Поэтому согласно клиническим рекомендациям, предложенным Российской гастроэнтерологической ассоциацией, на территории РФ в качестве терапии первой линии рекомендуется один из следующих режимов эрадикации [2]:

1) Стандартная тройная терапия: ингибитор протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), усиленная висмутом трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день), в течение 14 дней.

2) Классическая четырехкомпонентная терапия с висмутом трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ингибитором протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.

3) Квадротерапия без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию: ингибитор протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), усиленная метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.

Для достижения эффективной терапии немаловажную роль играет комплаенс со стороны пациента. Однако по данным европейского регистра не установлена связь между количеством принимаемых препаратов и степенью комплаенса пациента, что подчеркивает значимость рекомендаций врача и разъяснений в ходе беседы с пациентом пользы и рисков проводимой терапии [20].

Среди других мер по повышению эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* рассматривается включение в схемы лечения ребамипида — препарата с эпителий-протективным действием. Опубликованный в 2014г метаанализ Nishizawa T, et al. показал, что ребамипид повышает эффективность эрадикационной терапии (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,19-2,53) и снижает частоту развития побочных эффектов от приема антибактериальных препаратов (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376-1,300) [21]. Более поздний метаанализ отечественных авторов подтвердил полученные результаты — ОШ для успешной эрадикации при включении в схему эрадикации ребамипида достигло 1,753 (95% ДИ 1,312-2,343;  $p < 0,001$ ) [22]. По последним данным Европейского регистра ребамипид повышает эффективность эрадикационной терапии в той же степени, что и висмута трикалия дицитрат — 93,7% и 93,9%, соответственно [23].

Для стратификации риска развития РЖ у конкретного пациента необходимо определение стадии хронического гастрита, что подразумевает проведение эндоскопического исследования с забором гастробиоптатов с последующей их морфологической оценкой по системе OLGA. Также материал должен быть получен из любых подозрительных участков слизистой оболочки желудка. В настоящее

время при оценке изменений слизистой оболочки желудка у пациента с подозрением на хронический гастрит рекомендуется получить не менее двух биоптатов из антрума и двух биоптатов из тела желудка, тогда как забор биопсийного материала из угла желудка не является обязательным [3].

Динамическое наблюдение требуется пациентам, у которых по данным гистологического исследования выставлена III-IV стадия OLGA/OLGIM и/или имеется распространенная неполная кишечная метаплазия. Кратность наблюдения определяется в соответствии с локальными рекомендациями [2, 3, 24].

Безусловно, в качестве эффективного метода профилактики РЖ может рассматриваться проведение эндоскопического исследования. Так, в Южной Корее благодаря проведению эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта удалось снизить смертность от РЖ на 47%. Кроме того, установлено, что риск смерти от РЖ уменьшался по мере увеличения количества эндоскопических скрининговых исследований, проводимых на одного гражданина: ОШ при однократном исследовании 0,60 (95% ДИ, 0,57-0,63), ОШ при проведении 2-х исследований — 0,32 (95% ДИ, 0,57-0,63), ОШ при проведении 3-х и более исследований — 0,19 (95% ДИ, 0,57-0,63) [25]. Выявление пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка также относится к мерам вторичной профилактики РЖ. Согласно большому количеству исследований, при выявлении локализованного РЖ 5-летняя выживаемость пациентов превышает 90%, при распространенном РЖ 5-летняя выживаемость не превышает 6% [15]. В России по состоянию на 2020г РЖ на I стадии выявлялся в 13% случаев, в 2022г — 17,1%, на 2023г — 18,6% [10]. Наличие таких низких показателей требует проведения модернизации эндоскопической службы. Например, по опыту г. Москвы и Московской области проведение эндоскопии под седацией может повысить обнаружение РЖ на I стадии до 36,0%.

Таким образом, РЖ является следствием длительного течения хронического гастрита и как минимум 90% РЖ обусловлены инфекцией *H. pylori*. Снижение заболеваемости и смертности от РЖ достижимо при успешной реализации мер первичной (выявление и эрадикация *H. pylori*) и вторичной (эндоскопический скрининг пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка и РЖ на I стадии) профилактики.

### **Тема доклада: Профилактика, диагностика и лечение заболеваний кишечника: дайджест научных исследований 2024.**

*Ливзан Мария Анатольевна — член-корреспондент РАН, профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО "Омский ГМУ" Минздрава России, главный внештатный терапевт по СФО Минздрава России*

*Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, проректор, ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России*

Интерес к изучению патологии кишечника и кишечной микробиоты сохранялся среди исследователей и в 2024г. По ключевым словам, включая различные заболевания кишечника и собственно "кишечная микробиота", только в поисковой системе PubMed значится более 5000 работ, опубликованных в течение года. При этом необходимо отметить, что если ранее кишечная микробиота изучалась исключительно в аспекте заболеваний пищеварительного тракта, то на сегодняшний день огромное количество работ посвящено оценке вклада состава и метаболической активности бактерий кишечника на течение других хронических неинфекционных заболеваний, включая хронические нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), кардиоваскулярную патологию, ожирение и сахарный диабет 2 типа [26, 27].

В частности, имеются интересные данные по влиянию модуляции кишечной микробиоты в условиях синдрома повышенной эпителиальной проницаемости на процесс фиброгенеза печени при неалкогольной жировой болезни печени. Так, описано, что на фоне повышенной эпителиальной проницаемости происходит транслокация бактериального липополисахарида (ЛПС) из просвета кишки в порталный кровоток [28], после чего ЛПС связывается с толл-подобным рецептором 4 (TLR4) на иммунных клетках и посредством индукции пути ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-κB) способствует высвобождению воспалительных цитокинов и активации звездчатых клеток [29].

Важно подчеркнуть, что в исследованиях последних лет вклад микробиоценоза в формирование здоровья макроорганизма оценивается не только на уровне бактериома, но также на уровне вириома и микобиома [30]. Отдельные вирусы могут потенциально оказывать влияние на функционирование оси "микробиота-кишечник-мозг", изменяя качественный состав и численность бактериальных популяций [31], а также взаимодействуя с иммунными и эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника [32]. Микобиом кишечника изучен гораздо меньше, однако описано, что отдельные представители, такие как *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium chrysogenum* и *Candida albicans* могут синтезировать норадреналин и гистамин, участвующие в процессах центральной и периферической нейротрансмиссии [33].

Одним из направлений научного поиска в 2024г стало изучение роли штамма *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) как перспективного пробиотика в со-

ставе комплексной терапии для купирования системного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и регуляции метаболических нарушений при ожирении [34]. *A. muciniphila* — это симбиотическая бактерия, которая способна восстанавливать слой пристеночной слизи и поддерживать целостность эпителиального барьера кишечника [35] Zhang T, et al. установили, что численность *A. muciniphila* в общем составе микробиоты у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона значительно ниже по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно) [36]. В эксперименте введение *A. muciniphila* при ВЗК сопровождалось снижением уровней воспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, уменьшением гистологических показателей воспаления слизистой оболочки кишечника, а также значительными изменениями в составе кишечной микробиоты в виде увеличения доли *Firmicutes* на фоне сокращения представительства *Bacteroidetes* [37].

Помимо этого, несколько исследований показали, что *A. muciniphila* является перспективным кандидатом для профилактики и лечения метаболических нарушений, связанных с ожирением [38-40]. В настоящее время полное понимание того, как *A. muciniphila* влияет на метаболизм, отсутствует. В качестве возможных механизмов обсуждается способность бактерии усиливать термогенез и секрецию глюкагоноподобного пептида-1, одновременно снижая экспрессию белков, связанных с дифференцировкой жировых клеток, и генов транспортеров глюкозы и фруктозы в тонкой кишке; повышать уровень эндоканнабиноидов в подвздошной кишке, которые выполняют функцию контроля воспаления, проницаемости кишечного барьера; снижать уровень ЛПС в плазме [34].

Второе место по частоте тех исследований, которые были проведены в 2024г следует отдать работам по профилактике, диагностике и терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Появились данные о влиянии хронического стресса во время беременности на эпигенетические изменения энтеральной нервной системы (ЭНС) плода, способствующие формированию СРК в будущем. Ключевым молекулярно-генетическим механизмом в данном случае является метилирование ДНК, которое приводит к структурным изменениям в ЭНС и развитию феномена висцеральной гиперчувствительности, который сохраняется и после рождения ребенка, повышая риск развития СРК при воздействии внешних факторов [41]. Помимо этого, на фоне психологического стресса матери во время беременности посредством активации функциональной оси "гипоталамус-гипофиз-надпочечник" и избыточной продукции кортизола может происходить изменение состава кишечной микробиоты как у самой матери [42], так и у плода [43-45].

В 2024г продолжались исследования механизмов формирования СРК у лиц, перенесших COVID-19. Показано, что вирус SARS-CoV-2 изменяет не столько состав бактериома, сколько состав вириома кишечника. Zuo T, et al., установили, что состав вириома пациентов с COVID-19 отличается такового у здоровых лиц как во время острой фазы инфекции, так и после выздоровления [46]. В составе кишечного вириома у лиц, перенесших COVID-19, отмечено преобладание эукариотических вирусов, среди здоровых лиц — прокариотических вирусов. Кроме того, продемонстрировано, что, реплицируясь в эпителиальных клетках кишечника, вирус SARS-CoV-2 может вызывать повреждение эпителиального барьера с последующим развитием воспаления слизистой оболочки и связанную с ними серотонин-зависимую гиперчувствительность — основные патогенетические факторы, участвующие в развитии симптомов постинфекционного СРК [47].

Огромное количество работ посвящено изучению состава микробиоты у пациентов с СРК. В работе Aggeletopoulou I, et al. объединены данные систематических обзоров и метаанализов, согласно которым для пациентов с СРК характерно нарушение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, уменьшение доли полезных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*) и увеличение потенциально патогенных бактерий с провоспалительным потенциалом (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*). Отмечено, что подобные изменения микробиома ассоциированы с развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, воспаления малой степени активности оказывает, что в свою очередь, оказывает существенное влияние на функционирование ЭНС и энтерохромафинных клеток. Все эти механизмы лежат в основе развития и персистенции симптомов при СРК [48].

Интересные данные получены в отношении эффективности физических упражнений через модуляцию кишечной микробиоты в достижении контроля над симптомами СРК. В частности, показано, что аэробные упражнения, такие как бег, езда на велосипеде и плавание, способствуют не только уменьшению выраженности гастроинтестинальных симптомов, но также приводят к увеличению разнообразия и численности полезных кишечных бактерий, включая роды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые обладают противовоспалительными свойствами и поддерживают целостность эпителиального кишечного барьера [49].

Появились новые исследования по медикаментозной коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с СРК. Согласно проведенному метаанализу Li J, et al., циклическая терапия рифаксиминем сопровождается улучшением клинического течения СРК посредством изменения количественного

и качественного состава кишечных бактерий независимо от подтипа заболевания [50].

Продолжаются клинические исследования новых лекарственных молекул при СРК. Так, по данным 3-х рандомизированных контролируемых исследований с участием 1372 пациентов с СРК с преобладанием запора, прием ингибитора натрий-водородного обменника 3 тенапанора в дозе 50 мг 2 раза в день сопровождался статистически значимо более выраженным снижением показателя выраженности гастроинтестинальных симптомов (абдоминальная боль, дискомфорт в животе, вздутие живота) по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Однако следует отметить, что несмотря на достоверные различия между группами эффективность приема тенапанора лишь на 10–12% превосходит плацебо, и это подчеркивает целесообразность разработки индивидуализированных подходов к курации пациентов с СРК и таргетного назначения лекарственных препаратов с учетом ведущего патогенетического фактора развития и персистенции симптомов [51].

На сегодняшний день исследователи также предпринимают попытки к фенотипированию СРК. Согласно собственным данным, на основании оценки факторов генетики и эпигенетики, а также анализа различных механизмов формирования и персистенции симптомов СРК, помимо описанного ранее постинфекционного, были выделены отдельные фенотипы заболевания — фенотип с избыточной массой тела и ожирением, коморбидный и эссенциальный фенотипы [52, 53]. Для каждого из фенотипов выделен доминирующий патогенетический фактор и предложены пациентоориентированные подходы к курации больных. Так, для постинфекционного фенотипа СРК характерна генетическая предрасположенность, которая касается повышенной экспрессией белка толл-подобного рецептора 9-го типа, что обуславливает стойкие изменение микробиоты кишечника после различных кишечных инфекций и развитие воспаления в слизистой оболочке. У пациентов с СРК с избыточной массой тела и ожирением наблюдается доминирование сахаролитических бактерий, которые требуют изменения пищевого поведения в сторону снижения продуктов с высоким гликемическим индексом, для пациентов данной группы характерны депрессивные эпизоды и дефицит дофамина, что также закрепляет сформировавшиеся нарушения пищевого поведения. Для коморбидного фенотипа СРК наиболее характерны максимальные значения уровня белка зонулина в кале, который является маркером повышенной эпителиальной проницаемости, и ведущим патогенетическим фактором при данном фенотипе.

Помимо этого, продолжаются геномные исследования при СРК, которые позволяют расширить представление о роли наследственного фак-

тора в развитии заболевания. Генетическое профилирование при СРК обнаруживает совпадение с сердечно-сосудистыми заболеваниями в более четверти случаев, что может способствовать стратификации пациентов с функциональной патологией в отношении сердечно-сосудистых рисков [54].

В 2024г вышел целый ряд международных консенсусов, в которых обсуждены вопросы диагностики и лечения ВЗК. В настоящее время наблюдается тенденция к росту спектра современных лекарственных средств для лечения язвенного колита и болезни Крона, в первую очередь относящихся к классу генно-инженерных биологических препаратов и позволяющих достичь стойкой ремиссии заболевания [55]. При этом подбор терапии определяется не только самой нозологической единицей и тяжестью течения заболевания, но и в зависимости от наличия внекишечных проявлений [56].

В настоящее время претерпевает изменение и фенотип пациентов с ВЗК. По данным собственных исследований установлено, что до 40% пациентов с ВЗК имеют артериальную гипертензию и избыточную массу тела, что ассоциировано с наличием таких факторов риска как низкая физическая активность, дефицит пищевых волокон в рационе, преобладание высококалорийных продуктов питания. Кроме того, на наличие кардиоваскулярных рисков у больных ВЗК существенное влияние оказывают такие феномены как динапения и саркопения. Установлено, что динапеническое ожирение связано с метавоспалением и повышенной проницаемостью эпителиального барьера, о чем свидетельствуют более высокие показатели С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, показатель индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и фекального зонулина. Кроме того, у пациентов с динапенией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением отмечаются более высокие показатели лептина в сыворотке крови. На основании полученных данных выделены дополнительные факторы кардиоваскулярного риска у больных язвенным колитом — модуляция микробиоты, повышение эпителиальной проницаемости, повышение экспрессии проатерогенного метаболита микробиоты триметиламиноксида [57, 58].

Представленные результаты соответствуют данным опубликованного в ноябре 2024г Руководящего документа Испанской рабочей группы по болезни Крона и язвенному колиту (GETECCU) по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с ВЗК [59].

Успехи, достигнутые в изучении патофизиологии целиакии, способствовали расширению терапевтических возможностей при курации пациентов за пределы строгого соблюдения безглютеновой диеты и появлению новых фармакологических препаратов, что особенно важно в условиях увеличения

роста случаев заболевания в популяции, в том числе среди лиц пожилого и старческого возраста. Новые лечебные стратегии при целиакии, полученные в ходе клинических исследований фазы 2, условно можно разделить на две больших группы: количественные подходы, которые направлены на снижение нагрузки глютеном, вызывающим развитие иммунного ответа; качественные подходы, которые направлены на модуляцию иммунной системы и повышение толерантности к глютену [60]. Вместе с тем эксперты отмечают, что в связи с гетерогенностью клинических проявлений и отсутствием высоко специфичных маркеров сохраняются сложности с ранним выявлением целиакии, а как известно, заболевание ассоциировано с повышенным риском злокачественных новообразований тонкой кишки и других локализаций [61, 62].

Таким образом, профилактика, диагностика и лечение заболеваний кишечника остаются предметом активных научных исследований в настоящее время. Среди приоритетных направлений — оценка состава и метаболической активности кишечной микробиоты во взаимосвязи с факторами риска, особенностями питания, уровнем и типом физической активности, характером проводимой терапии. Новым трендом в разработке индивидуализированного подхода к ведению пациентов с патологией кишечника следует признать концепцию фенотипирования заболеваний.

### **Тема доклада: Новое в изучении патологии печени — подводим итоги 2024 года.**

*Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, декан ФГБОУ ВО "Северо-западный ГМУ им. И. И. Мечникова" Минздрава России, главный внештатный терапевт по СЗФО Минздрава России*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее распространенный тип первичного рака печени. Чаще всего встречается в Восточной Азии, а самая высокая заболеваемость регистрируется в Монголии (2558,1 случаев в 2020г) [63]. Заболеваемость и смертность, связанные с ГЦК, свидетельствует о высоком уровне летальности. Ежегодно смертность от рака печени составляет 782000 смертей в мире [64, 65].

ГЦК обычно развивается у пациентов с циррозом печени (ЦП) и распространена в регионах с высокой частотой вирусного гепатита В (HBV) и С (HCV). Так, годовое число смертей от ГЦК в Индии на 2015г, связанных с HBV-инфекцией, составляет 17000; с HCV-инфекцией — 4500; для HBV- и/или HCV-инфекции — 18500 [64]. Также к наиболее важным факторам риска развития рака печени относятся афлатоксин, употребление алкоголя и курение сигарет.

В РФ рак печени по распространенности и смертности от онкопатологии у женщин находится на 10 месте, у мужчин — на 6. В 2019г в РФ было выявлено 5989 новых пациентов с ГЦК, на конец 2019г с ГЦК на учете состояло 9057 пациентов [66, 67]. Рак печени в России часто диагностируется на поздних стадиях (81,2% случаев — 3 и 4 стадии) и характеризуется высокой летальностью. Летальность в течение года с момента установления диагноза 66,5%, 5-летняя выживаемость больных — 34% [68].

Существует ряд проблем при диагностике ГЦК. Так, в 80% случаев ГЦК малых размеров не повышается уровень альфа-фетопротейна; при опухолях размером <3 см чувствительность теста на альфа-фетопротейн снижается на 25%. С другой стороны, чувствительность ультразвукового исследования для выявления ранней ГЦК составляет 32-65%, а эффективность серологических маркеров для скрининга ГЦК сомнительна в странах, где возможности УЗИ ограничены. В настоящее время для диагностики ГЦК во всем мире чаще всего используется комбинация измерения альфа-фетопротейна в сыворотке крови и УЗИ [69].

Согласно российским клиническим рекомендациям, кандидатами для скрининга и оценки риска ГЦК являются, в первую очередь, пациенты с ЦП, а также пациенты с прогрессирующим хроническим заболеванием печени любой этиологии [70]. Алгоритм и скрининга ГЦК у больных без ЦП не определен, за исключением пациентов с хронической HBV-инфекцией, для которой разработана и обоснована стратификация риска. Указывается, что отсутствие протоколов скрининга для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на доцирротической стадии приводит к поздней диагностике ГЦК, особенно с учетом того, что почти 50% случаев ГЦК развивается вне ЦП и 1/3 случаев ГЦК развивается вне рамок установленных факторов риска [71].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022), распространенность НАЖБП в России составила 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [68]. Схожие данные о распространенности НАЖБП в РФ и тенденции к ее росту были продемонстрированы и в недавнем метаанализе 5 исследований с общей выборкой 96680 пациентов [72]. В ряде западных и азиатских стран НАЖБП выходит на 1 место среди причин заболеваний печени у пациентов в листе ожидания трансплантации [73].

В настоящее время классификация НАЖБП претерпела изменения. Согласно рекомендациям международных и российских экспертов, рекомендовано использовать другую терминологию — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), предложены новые критерии диагностики [72, 74].

Проведен анализ частоты развития ГЦК в исследовании Биобанка Великобритании, в котором проанализированы данные 352911 человек (из них МАЖБП — у 37,2%), среди которых у 23345 развился рак печени [75]. Приводятся данные, что МАЖБП достоверно увеличивает риск 10 из 24 исследованных типов опухолей, включая (в обратном порядке риска): тела матки (отношение рисков (ОР) = 2,36, 95% ДИ 1,99-2,80), желчного пузыря (2,20, 1,14-4,23), печени (1,81, 1,43-2,28), почек (1,77, 1,49-2,11), щитовидной железы (1,69, 1,20-2,38), пищевода (1,48, 1,25-1,76), поджелудочной железы (1,31, 1,10-1,56), мочевого пузыря (1,26, 1,11-1,43), рака молочной железы (1,19, 1,11-1,27) и рака прямой кишки и толстой кишки (1,14, 1,06-1,23) [74]. Таким образом, сделан вывод, что МАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития ряда видов рака и лечение МАЖБП заслуживает более высокого приоритета с учетом профилактики онкопатологии.

Указывается, что рост заболеваемости ГЦК совпадает с ростом числа лиц с ожирением. По данным метаанализа 19 исследований с включением 168 571 пациента с НАЖБП, распространенность НАЖБП-ассоциированной ГЦК составляет 38% у пациентов со стеатогепатитом в отсутствие ЦП по сравнению с 14% при других заболеваниях печени.

Патогенез НАЖБП — мультифакторный, включающий параллельные процессы, такие как [75]:

- инсулинорезистентность,
- нарушение аутофагии,
- липотоксичность,
- воспаление,
- дисбаланс цитокинов и адипокинов,
- активация иннантного иммунитета и микробиоты,
- воздействие экологических и генетических факторов.

В последнее время активно обсуждается роль нарушения аутофагии в патогенезе МАЖБП. Аутофагия наряду с апоптозом и некрозом относится к основным типам программируемой гибели клеток, в том числе при хронических заболеваниях печени. В настоящее время известно, что аутофагия — это процесс прижизненной внутриклеточной деградации и утилизации измененного содержимого цитоплазмы путем образования аутофагосомы; играет ключевую роль в процессах адаптации и выживания клеток [76]. Накопление данных показало важность аутофагии при НАЖБП и ее тесную связь с прогрессированием НАЖБП. Таким образом, регуляция аутофагии оказывается полезной при лечении НАЖБП и может стать важной терапевтической стратегией [77].

С позиции доказательной медицины к методам профилактики ГЦК относятся вакцинация против гепатита В, противовирусная терапия ВГС, пред-

упреждение передачи ВГС/ВГВ, предупреждение хронического злоупотребления алкоголем, патогенетическая терапия НАЖБП, профилактика прогрессирования фиброза печени и декомпенсации ЦП, проведение которых способствует снижению заболеваемости ГЦК в ряде стран и регионов.

Кроме того, с учетом имеющихся данных к мероприятиям по профилактике НАЖБП и ГЦК можно отнести и фармакотерапию, направленную на нарушенную аутофагию при НАЖБП, что будет стимулировать выведение липидов из гепатоцитов. В настоящее время доказано, что мероприятия по снижению веса и физическая активность способны индуцировать аутофагию через 5-аденозинмногофосфат-активированную протеинкиназу [78]. Получены данные, что такие фармакоагенты, как урсодезоксихолевая кислота, глифлазины (эмплаглифлазин), гормоны щитовидной железы (например, ресметером — селективный агонист бета-рецептора гормонов щитовидной железы) опосредуют терапевтические эффекты через стимулирование аутофагии [79]. Так, показано, что урсодезоксихолевая кислота участвует на всех этапах аутофагии: запуск аутофагии, формирование аутофагосомы, способствует заключению аутофагосомы в лизосомой [80-82].

Таким образом, рак печени — наиболее частое первичное злокачественное новообразование печени, занимающее 6-е место у мужчин и 9-е место у женщин по смертности среди всех онкологических заболеваний. Группы риска по ГЦК: цирроз печени, прогрессирующее хроническое заболевание печени любой этиологии, HBV-инфекция, МАЖБП. Учитывая, что мероприятия по скринингу ГЦК у больных без ЦП, в том числе и при МАЖБП, в настоящее время не регламентированы, важное значение приобретает патогенетическая фармакотерапия МАЖБП с применением препаратов, стимулирующих аутофагию, что не только приводит к выведению избытка липидов из гепатоцитов, но может рассматриваться как профилактика ГЦК.

## Заключение

Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения — значимая терапевтическая проблема, требующая междисциплинарного подхода, в том числе с оценкой рисков формирования злокачественных новообразований и сердечно-сосудистой патологии. Поскольку ведущим этиологическим фактором РЖ является бактерия *H. pylori* необходим системный анализ и оценка лучших практик по диагностике и лечению инфекции, а также разработки рекомендательных документов с акцентом на раннее выявление преднеопластических изменений слизистой оболочки желудка, эффективные программы диспансерного наблюдения больных для профилактики РЖ.

Перспективным представляется создание на основе экспертной оценки ведущих научных достижений методических рекомендаций для врачей первичного звена по ведению пациентов с предраковыми заболеваниями пищеварительного тракта, с различными фенотипами СРК, а также обновление клинических рекомендаций по диагностике и лечению

целиакии. Также необходимо повышать осведомленность врачей различных специальностей о передовых достижениях в области гастроэнтерологии.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):70-99. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации "Эндоскопическое общество РЭНДО" по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70-99. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
3. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. Gut. 2024; 73(3):407-41. doi:10.1136/gutjnl-2023-331164.
4. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):19. doi:10.1038/s41572-023-00431-8.
5. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. Helicobacter. 2022;27(5):e12924. doi:10.1111/hel.12924.
6. Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilova IV et al. Dynamics of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection from 2015 to 2023. I.I. Mechnikov Herald of North-Western State Medical University. 2023;15(3):41-51. (In Russ.) Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В. и др. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* с 2015 по 2023 годы. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023;15(3):41-51. doi:10.17816/mechnikov623259.
7. Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in various diseases and in cohort studies conducted in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. Effective Pharmacotherapy. 2024;20(30):24-33. (In Russ.) Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* при различных заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзор. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(30):24-33. doi:10.33978/2307-3586-2024-20-30-24-33.
8. Lazebnik LB, Vasiliev YuV, Shcherbakov PL, et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;2:3-7. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;2:3-7.
9. Plummer M, Franceschi S, Vignat J. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. Int J Cancer. 2015;136: 487-90. doi:10.1002/ijc.28999.
10. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIs of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. p. 276. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. p. 252. ISBN 978-5-85502-298-8.
11. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024;166(4):605-19. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.022.
12. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. EClinicalMedicine. 2022; 47:101404. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101404.
13. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2019;22(3):435-45. doi:10.1007/s10120-018-0876-0.
14. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. N Engl J Med. 2020;382(5): 427-36. doi:10.1056/NEJMoa1909666.
15. Huang RJ, Epplein M, Hamashima C, et al. An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(10):2218-28.e2. doi:10.1016/j.cgh.2021.09.039.
16. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. Gut. 2021;70(2):243-50. doi:10.1136/gutjnl-2020-322200.
17. Kowada AA. Population-Based *Helicobacter pylori* Eradication Strategy Is More Cost-Effective than Endoscopic Screening. Dig Dis Sci. 2023;68(5):1735-46. doi:10.1007/s10620-022-07795-z.
18. Bujanda L, Nyssen OP, Ramos J, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* Treatments According to Antibiotic Resistance. Am J Gastroenterol. 2024;119(4):646-54. doi:10.14309/ajg.0000000000002600.
19. Jonaitis P, Nyssen OP, Saracino IM, et al. Comparison of the management of *Helicobacter pylori* infection between the older and younger European populations. Sci Rep. 2023;13(1):17235. doi:10.1038/s41598-023-43287-4.
20. Pabon-Carrasco M, Keco-Huerga A, Castro-Fernández M, et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in *Helicobacter pylori* eradication treatment: Results from the European Registry on *H. pylori* management. United European Gastroenterol J. 2024;12(1):122-38. doi:10.1002/ueg2.12476.
21. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29 Suppl 4:20-4. doi:10.1111/jgh.12769.

22. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. doi:10.3390/jcm8091498.
23. Bordin DS, Abdulkhakov SR, Andreev DN et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: results from the european registry on *Helicobacter pylori* management (HP-EUREG). *European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) Abstracts Microb Health Dis*. 2024;6:75-6. doi:10.26355/mhd\_20249\_1023.
24. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-88. doi:10.1055/a-0859-1883.
25. Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1319-28.e7. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.029.
26. Alexandrescu L, Suceveanu AP, Stanigut AM, et al. Intestinal Insights: The Gut Microbiome's Role in Atherosclerotic Disease: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2024;12(11):2341. doi:10.3390/microorganisms12112341.
27. Luqman A, Hassan A, Ullah M, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Front Immunol*. 2024;15:1321395. doi:10.3389/fimmu.2024.1321395.
28. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12:1082. doi:10.3390/nu12041082.
29. Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, et al. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 2010;4(4):659-72. doi:10.1007/s12072-010-9219-x.
30. Malan-Müller S, Martín-Hernández D, Caso JR, et al. Metagenomic symphony of the intestinal ecosystem: How the composition affects the mind. *Brain Behav Immun*. 2025;123:510-23. doi:10.1016/j.bbi.2024.09.033.
31. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):195-209. doi:10.1016/j.chom.2019.01.017.
32. Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol*. 2013;14(7):654-9. doi:10.1038/ni.2614.
33. Liu T, Huang Z. Evidence-based analysis of neurotransmitter modulation by gut microbiota: 8th International Conference on Health Information Science, HIS 2019. *Health Information Science*. 2019;238-49. doi:10.1007/978-3-030-32962-4\_22.
34. Zhao Y, Yang H, Wu P, et al. *Akkermansia muciniphila*: A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders. *Virulence*. 2024;15(1):2375555. doi:10.1080/21505594.2024.2375555.
35. Alam A, Leoni G, Quirós M, et al. The microenvironment of injured murine gut elicits a local pro-restitutive microbiota. *Nat Microbiol*. 2016;1:15021. doi:10.1038/nmicrobiol.2015.21.
36. Zhang T, Li P, Wu X, et al. Alterations of *Akkermansia muciniphila* in the inflammatory bowel disease patients with washed microbiota transplantation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(23):10203-15. doi:10.1007/s00253-020-10948-7.
37. Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Front Microbiol*. 2019;10:2259. doi:10.3389/fmicb.2019.02259.
38. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(22):9066-71. doi:10.1073/pnas.1219451110.
39. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*. 2017;8:1765. doi:10.3389/fmicb.2017.01765.
40. Regnier M, Rastelli M, Morissette A, et al. Rhubarb Supplementation Prevents Diet-Induced Obesity and Diabetes in Association with Increased *Akkermansia muciniphila* in Mice. *Nutrients*. 2020;12(10):2932. doi:10.3390/nu12102932.
41. Noemi CN, Bob P, Bókkon I. Long-Term Implicit Epigenetic Stress Information in the Enteric Nervous System and its Contribution to Developing and Perpetuating IBS. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(13):2100-12. doi:10.2174/1570159X22666240507095700.
42. Sulkowska SEM. The impact of maternal gut microbiota during pregnancy on fetal gut-brain axis development and life-long health outcomes. *Microorganisms*. 2023;11(9):2199. doi:10.3390/microorganisms11092199.
43. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130689. doi:10.3389/fendo.2023.1130689.
44. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;102:109951. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109951.
45. Turroni F, Rizzo SM, Ventura M, Bernasconi S. Cross-talk between the infant/maternal gut microbiota and the endocrine system: a promising topic of research. *Microbiome Res Rep*. 2022;1(2):14. doi:10.20517/mrr.2021.14.
46. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*. 2021;9(1):91. doi:10.1186/s40168-021-01008-x.
47. Yu LC. Gastrointestinal pathophysiology in long COVID: Exploring roles of microbiota dysbiosis and serotonin dysregulation in post-infectious bowel symptoms. *Life Sci*. 2024;358:123153. doi:10.1016/j.lfs.2024.123153.
48. Aggeletopoulou I, Triantos C. Microbiome Shifts and Their Impact on Gut Physiology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12395. doi:10.3390/ijms252212395.
49. Li C, Li J, Zhou Q, et al. Effects of Physical Exercise on the Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2024;16(16):2657. doi:10.3390/nu16162657.
50. Li J, Ghosh TS, Arendt E, et al. Cross-Cohort Gut Microbiome Signatures of Irritable Bowel Syndrome Presentation and Treatment. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(41):e2308313. doi:10.1002/adv.202308313.
51. Lembo AJ, Chey WD, Harris LA, et al. Abdominal Symptom Improvement During Clinical Trials of Tenapanor in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A Post Hoc Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):937-45. doi:10.14309/ajg.0000000000002685.
52. Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023;95(2):164-72. (In Russ.) Гаус ОВ, Ливзан МА. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):164-72. doi:10.26442/00403660.2023.02.202111.
53. Gaus OV, Livzan MA. Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient. *Lechaschi*

- Vrach. 2023;7-8(26):36-44. (In Russ.) Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. *Лечащий Врач*. 2023;7-8(26):36-44. doi:10.51793/OS.2023.26.8.006.
54. Camargo Tavares L, Lopera-Maya EA, Bonfiglio F, et al. Rome III Criteria Capture Higher Irritable Bowel Syndrome SNP-Heritability and Highlight a Novel Genetic Link With Cardiovascular Traits. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;18(2):101345. doi:10.1016/j.jcmgh.2024.04.002.
  55. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis*. 2024;18(6):790-800. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad203.
  56. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-39. doi:10.1056/NEJMr1909094.
  57. Bikhavova GR, Livzan MA, Lisyutenko NS, et al. Insulin resistance as a cardiovascular risk factor in patients with ulcerative colitis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(3):42-9. (In Russ.) Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С. и др. Инсулинорезистентность как фактор кардиоваскулярного риска у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(3):42-9. doi:10.17116/dokgastro20241303142.
  58. Livzan MA, Bikhavova GR, Lisyutenko NS, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Inflammatory Bowel Diseases-The Role of Endothelial Dysfunction. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1722. doi:10.3390/diagnostics14161722.
  59. Marín-Jiménez I, Carpio D, Hernández V, et al. Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) position paper on cardiovascular disease in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;502314. English, Spanish. doi:10.1016/j.gastrohep.2024.502314. Epub ahead of print.
  60. Massironi S, Franchina M, Elvevi A, Barisani D. Beyond the gluten-free diet: Innovations in celiac disease therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2024;30(38):4194-210. doi:10.3748/wjg.v30.i38.4194.
  61. Haider MB, Al Sbihi A, Reddy SN, Green P. Prevalence of malignant neoplasms in celiac disease patients — a nationwide United States population-based study. *World J Clin Oncol*. 2024;15(8):1048-60. doi:10.5306/wjco.v15.i8.1048.
  62. Shiha MG, Nandi N, Raju SA, et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2024;166(4):620-30. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.023.
  63. Batsaikhan O, Chimed-Ochir O, Kubo T, et al. The burden of liver cancer in Mongolia from 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Oncol*. 2024;14:1381173. doi:10.3389/fonc.2024.1381173.
  64. Islami F, Dikshit R, Mallath MK, et al. Primary liver cancer deaths and related years of life lost attributable to hepatitis B and C viruses in India. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:79-86. doi:10.1016/j.canep.2015.11.012.
  65. Mohammadian M, Mahdavi N, Mohammadian-Hafshejani A, et al. Liver cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ*. 2018;5(2):e1082. doi:10.32113/wcrj\_20186\_1082.
  66. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi:10.15829/1728-8800-2022-3356.
  67. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy Yu A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9. (In Russ.) Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9. doi:10.26442/20751753.2023.5.202155.
  68. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. p. 252. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. p. 252. ISBN: 978-5-85502-260-5.
  69. Liu Z, Suo C, Mao X, et al. Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017. *Cancer*. 2020;126(10):2267-78. doi:10.1002/cncr.32789.
  70. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. doi:10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.
  71. Singal AG, El-Serag HB. Rational HCC screening approaches for patients with NAFLD. *J Hepatol*. 2022;76(1):195-201. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.028.
  72. Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35-44. (In Russ.) Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44. doi:10.22416/1382-4376-2024-961.
  73. Krolevets TS, Livzan VA. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2021;10(2):27-35. (In Russ.) Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(2):27-35. doi:10.17116/dokgastro20211002127.
  74. Ishchenko AY, Galushko MY, Bakulin IG. The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes. *Meditinskiy sovet*. 2024;(15):146-57. (In Russ.) Ищенко А.Ю., Галушко М.Ю., Бакулин И.Г. Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Медицинский Совет*. 2024;(15):146-57. doi:10.21518/ms2024-447.

75. Liu Z, Lin C, Suo C, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022;127:154955. doi:10.1016/j.metabol.2021.154955.
76. Onishchenko NA, Gonikova ZZ, Nikolskaya AO, et al. Programmed cell death and liver diseases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(1):72-88. (In Russ.) Онищенко Н.А., Гоникова З.З., Никольская А.О. и др. Программируемая гибель клеток и заболевания печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(1):72-88. doi:10.15825/1995-1191-2022-1-72-88.
77. An L, Wirth U, Koch D, et al. Metabolic Role of Autophagy in the Pathogenesis and Development of NAFLD. *Metabolites*. 2023;13(1):101. doi:10.3390/metabo13010101.
78. Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol*. 2020;36:101635. doi:10.1016/j.redox.2020.101635.
79. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):259-69. doi:10.1038/nrendo.2018.10.
80. Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(4):255-72. doi:10.1038/s41580-022-00547-x.
81. Al-Bari MAA, Xu P. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and -independent pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1467(1):3-20. doi:10.1111/nyas.14305.
82. Jang M, Park R, Kim H, et al. AMPK contributes to autophagosome maturation and lysosomal fusion. *Sci Rep*. 2018;8(1):12637. doi:10.1038/s41598-018-30977-7.