



Лазерный ^{13}C -уреазный дыхательный тест в количественном определении *H. pylori*, оценке степени выраженности воспаления и атрофии слизистой оболочки желудка

Е.В. Степанов^{1,*}, В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Провести сопоставление результатов ^{13}C -уреазного дыхательного теста (^{13}C -УДТ) с данными морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, полученными при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при гастрите и язвенной болезни, проанализировать зависимость результатов лазерного ^{13}C -УДТ от возраста, нозологической формы, активности и выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК, степени ее атрофии и метаплазии.

Материалы и методы. Лазерный ^{13}C -УБТ выполнен у 525 больных до начала эрадикационной терапии и у 196 больных через 10–12 недель после ее окончания. Дыхательный тест проводили по стандартному протоколу с использованием набора BSIA (Великобритания). При ЭГДС 134 больным выполнена биопсия слизистой оболочки из тела желудка, антрального отдела (в пределах 5 см от привратника по большой кривизне) и луковицы ДПК с гистологическим исследованием с окраской гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией и по Гимзе. Гистологическая оценка состояния слизистой оболочки желудка проводилась по модифицированной Сиднейской системе с оценкой морфологических изменений по 4-балльной визуально-аналоговой шкале (от 0 до 3+).

Результаты. Всего обследовано 525 больных (301 мужчина и 224 женщины) в возрасте 15–80 лет (медиана $39,8 \pm 15,1$ года). При этом у 239 (45,5 %) пациентов был установлен диагноз хронического гастрита, хронического дуоденита (включая эрозивные формы). У 286 (54,5 %) пациентов диагностирована язвенная болезнь: с локализацией в желудке — у 42 (8 %), в ДПК — у 238 (45,3 %), сочетанное поражение — у 9 (1,7 %) случаях. По результатам ^{13}C -УДТ ДЛС инфекция *H. pylori* была обнаружена у 447 пациентов. *H. pylori* при эрозивном гастрите не был обнаружен в 15 %, эрозивном дуодените в 21 % и хроническом неэрозивном гастрите в 23 %. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* выявлен в 93 и 97 % соответственно. Получена прямая линейная связь между результатами дыхательного теста и количественным содержанием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Показатели лазерного ^{13}C -УДТ коррелируют с выраженностью мононуклеарной инфильтрации слизистой и достоверно не связаны со степенью ее нейтрофильной инфильтрации. При небольшой степени атрофии слизистой оболочки результат лазерного ^{13}C -УДТ практически не меняется; при нарастании атрофических изменений наблюдается тенденция к снижению показателей дыхательного теста.

Выводы. Показатели ^{13}C -УДТ коррелируют с количественным содержанием бактерий *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, степенью выраженности мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки гастродуоденальной области, выраженностью ее атрофических изменений.

Ключевые слова: лазерный ^{13}C -уреазный дыхательный тест, *H. pylori*, гастрит, язвенная болезнь, атрофия, воспаление

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Степанов Е.В., Ивашкин В.Т. Лазерный ^{13}C -уреазный дыхательный тест в количественном определении *H. pylori*, оценке степени выраженности воспаления и атрофии слизистой оболочки желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):51–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-51-62>

Laser Based ^{13}C -urea Breath Test in Quantitative Assessment of Bacterial Colonization, Severity of Inflammation and Atrophy in Gastric Mucosa

Evgeny V. Stepanov^{1,*}, Vladimir T. Ivashkin²

¹ Prokhorov Institute of General Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim: to compare the results of ¹³C-UBT with the data of morphological analysis of the gastric and duodenal mucosa obtained during gastroduodenoscopy in gastritis and peptic ulcer. To analyze the dependence of the results of diode laser spectroscopy (DLS) based ¹³C-UBT on age, nosology, activity and severity of the inflammatory process, the degree of atrophy and metaplasia.

Materials and methods. The ¹³C-UBT DLS was performed in 525 patients before the start of eradication therapy and in 196 patients 10–12 weeks after its completion. The breath test was carried out according to a standard protocol using the BSLA patent kit (Great Britain). During endoscopy, 134 patients underwent a biopsy from the upper third of the body of the stomach, the antrum (within 5 cm from the pylorus along the greater curvature) and the duodenal bulb with histological examination with hematoxylin-eosin staining, PAS-reaction and Giemsa. Histological assessment of the state of the gastric mucosa was carried out according to a modified Sydney system with an assessment of morphological changes according to a 4-point visual analog scale (0 to 3+).

Results. A total of 525 patients (301 men and 224 women) aged 15–80 years (median 39.8 ± 15.1 years) were examined. 239 (45.5 %) patients were diagnosed with chronic gastritis, chronic duodenitis (including erosive forms). In 286 (54.5 %) patients, peptic ulcer was diagnosed with localization in the stomach — in 42 (8 %), in the duodenum — in 238 (45.3 %), combined lesions — in 9 (1.7 %) cases. Based on the results of ¹³C-UDT DLS, *H. pylori* infection was detected in 447 patients. *H. pylori* was not found in erosive gastritis in 15 %, erosive duodenitis in 21 % and chronic non-erosive gastritis in 23 %. In peptic ulcer of the stomach and duodenum, *H. pylori* was detected in 93 % and 97 %.

A direct linear relationship between the results of the breath test and the quantitative content of *H. pylori* on the surface of the gastric mucosa was obtained. The parameters of laser ¹³C-UBT clearly correlate with the degree of severity of mononuclear infiltration of the mucosa (the strength of the connection is 0.78). When comparing the average values of laser ¹³C-UBT with the total assessment of the degree of mucosal neutrophilic infiltration, no significant relationship was found. With a slight severity of mucosal atrophy, the result of laser based ¹³C-UBT practically does not change; there is a tendency of a decrease in the breath test with an increase in atrophic changes.

Conclusion. Indicators of ¹³C-UBT correlate with the quantitative content of *H. pylori* bacteria in the gastric mucosa, the severity of mononuclear infiltration of the gastroduodenal mucous, the severity of atrophic changes.

Keywords: laser based ¹³C urease breath test, *H. pylori*, gastritis, peptic ulcer, atrophy, inflammation

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Stepanov E.V., Ivashkin V.T. Laser Based ¹³C-Urea Breath Test in Quantitative Assessment of Bacterial Colonization, Severity of Inflammation and Atrophy in Gastric Mucosa. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(5):51–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-51-62>

Введение

Уреазный дыхательный тест, основанный на использовании мочевины, меченой стабильным изотопом углерода ¹³C (¹³C-УДТ), признан в настоящее время одним из наиболее эффективных методов неинвазивной диагностики инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1–3]. Существуют различные методы определения изотопического отношения ¹³CO₂/¹²CO₂ в выдыхаемом воздухе. Один из них основан на использовании методов диодной лазерной спектроскопии (ДЛС) [4–9]. Этот подход применяется нами в клинических исследованиях, направленных на изучение *H. Pylori*-ассоциированных заболеваний. В предшествующих работах на основе сопоставления с данными микробиологического, гистологического и молекулярно-генетического исследований показана высокая чувствительность, специфичность и точность этого метода как в диагностике инфекции *H. pylori* (94,1, 100, 95,1 % соответственно), так и в контроле эффективности эрадикационной терапии (91,7, 100, 98,1 % соответственно). ¹³C-УДТ ДЛС широко применяется в России как наиболее точный среди неинвазивных методов диагностики этой инфекции [6, 7, 10].

В последние 20 лет проведен ряд исследований, в которых оценивалась связь показателей уреазного дыхательного теста с эндоскопическими характеристиками, количественным содержанием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и гистологическими параметрами воспаления. Установление такой связи позволяет оценивать степень изменений слизистой, не прибегая без специальной необходимости к эндоскопии с биопсией. В ряде работ установлена зависимость морфологических изменений с отдельными параметрами; однако размер обследованных групп больных был относительно небольшим и главным образом касался изменений в антральном отделе желудка [11–13].

Цель исследования

Провести сопоставление результатов ¹³C-УДТ с данными морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, полученными при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при гастрите и язвенной болезни, проанализировать зависимость результатов лазерного ¹³C-УДТ от возраста, нозологической формы, активности и выраженности

воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК, степени ее атрофии и метаплазии.

Материалы и методы

Исследование было построено по типу многовыборочного кросс-секционного с оценкой в динамике и проведено на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовского Университета) в сотрудничестве с Институтом общей физики им. А.М. Прохорова РАН. В исследование включали жителей центрального региона России в возрасте от 15 до 80 лет, которые обращались в клинику самостоятельно по поводу диспепсических симптомов и у которых были обнаружены клинические и эндоскопические признаки хронического гастрита, дуоденита (в том числе эрозивные формы), язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка.

Критериями невключения были: наличие стеноза привратника и других заболеваний с нарушенной эвакуацией из желудка; состояний, протекающих с грубыми нарушениями желудочной секреции (ахлоргидрия); предшествующий прием препаратов, обладающих антигеликобактерной активностью (препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы и антибиотиков) и выраженными ulcerогенными свойствами (нестероидные противовоспалительные средства, аспирин); тяжелые нарушения функции печени, почек, а также любые другие заболевания в стадии декомпенсации; аллергия на препараты висмута, ингибиторы протонной помпы и антибиотики; психические расстройства и неспособность пациента следовать рекомендациям врача.

Всем пациентам при включении в исследование выполнялось общеклиническое обследование и эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При ЭГДС 134 больным выполнена биопсия слизистой оболочки из тела желудка, антрального отдела (в пределах 5 см от привратника по большой кривизне) и луковицы ДПК с гистологическим исследованием с окраской гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией и по Гимзе. Гистологическая оценка состояния слизистой оболочки желудка проводилась по модифицированной Сиднейской системе с оценкой морфологических изменений по 4-балльной визуально-аналоговой шкале (от 0 до 3+) [14]. В препаратах, взятых из ДПК, также оценивались вышеуказанные признаки воспаления, степень атрофии слизистой и наличие желудочной метаплазии.

Степень обсемененности слизистой оболочки *H. pylori* оценивалась как слабая (при наличии <20 бактерий в поле зрения), умеренная (20–50 бактерий в поле зрения) или выраженная (>50 бактерий в поле зрения).

¹³C-УДТ ДЛС был проведен 525 пациентам до начала эрадикационной терапии и 196 пациентам через 10–12 недель после ее окончания. Дыхательный тест проводился по стандартному протоколу с использованием патентного набора BSIA (Великобритания). Протокол подразумевал прием пробного завтрака (200 мл апельсинового сока и 2,4 г лимонной кислоты), взятие первичной пробы, прием 100 мг ¹³C-мочевины, разведенной в 25 мл воды, через 10 мин после пробного завтрака, пребывание пациента в горизонтальном положении в течение 3 мин с поворотами, взятие контрольной пробы через 30 мин после пробного

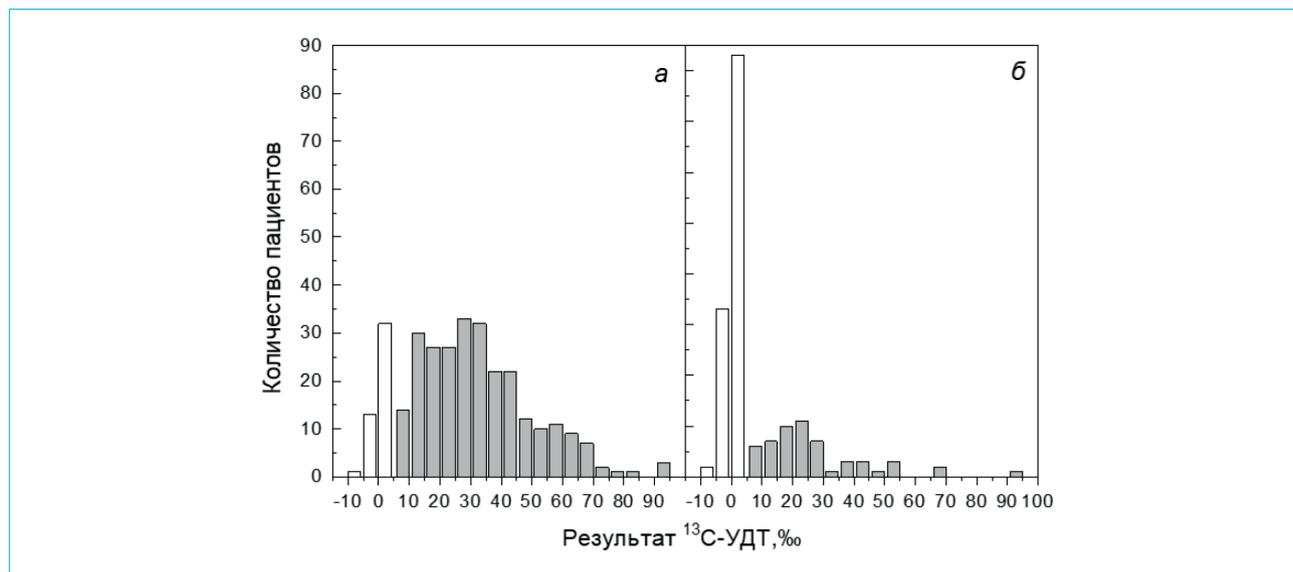


Рис. 1. Диаграммы распределения результатов ¹³C-уреазного дыхательного теста, полученных до и после проведения эрадикационной терапии: а — до лечения, б — после лечения. Белые столбцы — отрицательные результаты ниже 5 %, серые столбцы — положительные результаты

завтрака. Выдыхаемый воздух собирали в герметичные пластиковые контейнеры емкостью 200 мл, длительность выдоха составляла несколько секунд. В этот же день проводился изотопический анализ состава выдыхаемого воздуха в лаборатории лазерной диагностики Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН с помощью изотопического анализатора на основе перестраиваемых диодных лазеров. Для каждого пациента измерялось изотопическое отношение $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ в базальной и контрольной пробах выдыхаемого воздуха и вычислялась разница между ними $\Delta\delta^{13}\text{C}$. Инфекция *H. pylori* исключалась при $\Delta\delta^{13}\text{C} < 3,5\%$. Значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ в диапазоне 3,5–5 % интерпретировались как попадающие в «серую зону», при этом наличие или отсутствие инфекции подтверждалось другими дополнительными методами. Результаты $\Delta\delta^{13}\text{C} > 5\%$ свидетельствовали об инфицированности *H. pylori*.

Статистический анализ. Для обработки данных использовался пакет программ Statistica (StatSot). Применялись методы непараметрической статистики. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего обследовано 525 больных (301 мужчина и 224 женщины) в возрасте 15–80 лет (медиана $39,8 \pm 15,1$ года). При этом у 239 (45,5 %) пациентов был установлен диагноз хронического гастрита, хронического дуоденита (включая эрозивные формы). У 286 (54,5 %) пациентов диагностирована язвенная болезнь: с локализацией в желудке — у 42 (8 %), в ДПК — у 238 (45,3 %), сочетанное поражение — в 9 (1,7 %) случаях. 525 пациентам исходно был проведен ^{13}C -УДТ ДЛС. По его результатам инфекция *H. pylori* была обнаружена у 447 пациентов (рис. 1а). В 257 случаях ^{13}C -УДТ

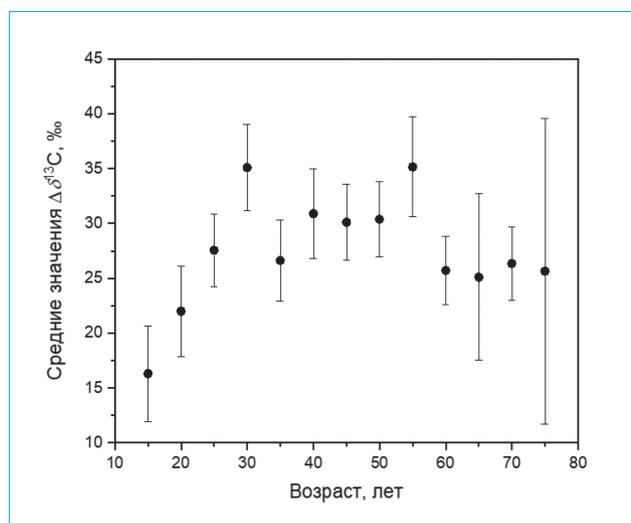


Рис. 2. Зависимость результатов ^{13}C -уреазного дыхательного теста от возраста пациентов

ДЛС проводился повторно — через 10–12 недель после эрадикационной антигеликобактерной терапии (рис. 1б). Из рисунка следует, что для большей части пациентов (~80 %) проведенная терапия оказалась успешной — инфекция *H. pylori* была ликвидирована. Однако у остальных значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ превышали 5 % и составляли от 9 до 95 %, что соответствовало позитивному *H. pylori*-статусу.

Распределение результатов ^{13}C -УДТ в зависимости от возраста пациентов

Была проанализирована зависимость показателей ^{13}C -УДТ от возраста *H. pylori*-инфицированных пациентов (рис. 2). Средняя инфицированность постепенно нарастала в возрасте от 15 до 35 лет. В возрастных группах старше 60 лет наблюдалась тенденция к снижению средних значений $\Delta\delta^{13}\text{C}$, которая не являлась достаточно достоверной статистически из-за малого количества данных ($p > 0,05$). Это косвенно подтверждает участие *H. pylori* в постепенном развитии гастродуоденальной патологии. Развитие с возрастом атрофических изменений в гастродуоденальной слизистой оболочке, приводящих к ухудшению условий для колонизации бактериями *H. pylori*, может объяснить снижение инфицированности в старших возрастных группах.

Показатели ^{13}C -уреазного дыхательного теста при различных нозологических формах

Собранный в данном исследовании материал позволяет выявить особенности колонизации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка и ДПК. Для этих целей были получены средние значения первичного ^{13}C -УДТ для различных нозологических групп обследованных больных (рис. 3). Как видно на рисунке, при включении в обработку всех больных с диспепсическими жалобами, которым проводился первичный ^{13}C -УДТ (светлые столбцы на рис. 3а), наблюдаются заметные различия средних величин при разных нозологических формах, составляющие, например, более 20 % для язвенной болезни ДПК и хронического гастрита.

Объяснить такие различия полученных средних значений $\Delta\delta^{13}\text{C}$ в данных группах можно либо зависимостью типа заболевания от степени колонизации гастродуоденальной слизистой оболочки (что представляется маловероятным), либо различием соотношения в нозологических группах между количеством инфицированных и неинфицированных больных. При включении в обработку только позитивных результатов ^{13}C -УДТ, т.е. превышающих

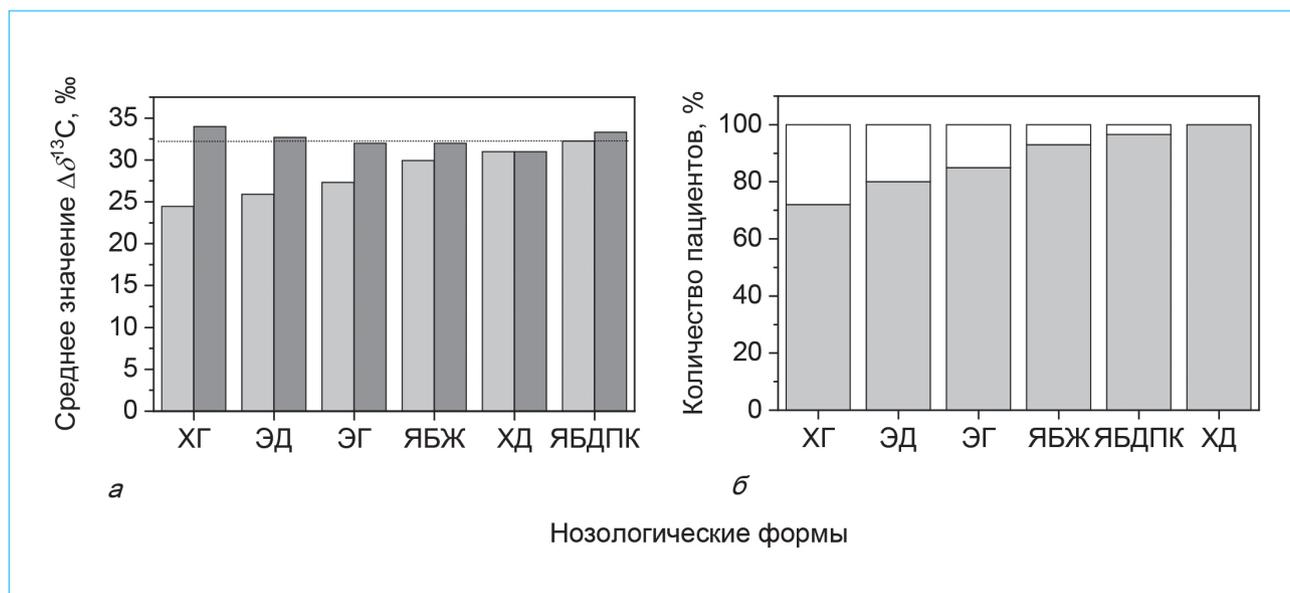


Рис. 3. Значения лазерного ^{13}C -уреазного дыхательного теста при разных нозологических формах: *a* – средние значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ с учетом как позитивных, так и негативных результатов теста (НР+, НР-) (светло-серые столбцы) в сравнении со средними показателями только позитивных результатов (темно-серые столбцы); *б* – доля *H. pylori*-позитивных и негативных больных с соответствующими нозологическими формами (ХГ – хронический гастрит, ЭД – эрозивный дуоденит, ЭГ – эрозивный гастрит, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, ХД – хронический дуоденит, ЯБДПК – язвенная болезнь ДПК)

5 ‰ (темные столбцы на рисунке 3а), различия между группами существенно уменьшались и становились недостоверными ($p > 0,05$). Это подтверждает справедливость второй гипотезы, а также свидетельствует о достаточно хорошей статистической выборке результатов, включенных в обработку.

Анализ относительного количества инфицированных и неинфицированных больных в нозологических группах показал (рис. 3б), что, действительно, для каждой нозологической формы была характерна определенная частота заболеваний, не связанных с инфекцией *H. pylori*. Как следует из рисунка, наиболее часто в нашем исследовании заболевание не было ассоциировано с *H. pylori* при эрозивном гастрите (~15%), эрозивном дуодените (~21%) и хроническом гастрите (~23%). При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки относительно количество инфицированных больных доминировало и составляло ~93 и 97% соответственно. Характерно, что хронический дуоденит в 100% случаев был ассоциирован с наличием инфекции *H. pylori*.

Таким образом, полученные экспериментальные результаты показывают, что с учетом частоты инфицированности бактерией *H. pylori* средние значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ в различных нозологических группах не имеют достоверных отличий. Кроме того, язвенная болезнь в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с наличием *H. pylori*, тогда как при хроническом гастрите и эрозивном дуодените достаточно часто инфекцию не обнаруживают.

Сопоставление результатов ^{13}C -уреазного дыхательного теста с данными гистологического исследования

С методической точки зрения важным представляется сопоставление результатов гистологического исследования и данных, получаемых с помощью ^{13}C -УДТ. Это обусловлено тем, что данные диагностические подходы обладают существенными методическими особенностями и, кроме того, имеют принципиальные различия в объектах наблюдения. Уреазный дыхательный тест, в отличие от гистологического исследования, не является прямым методом обнаружения бактерий *H. pylori*. При его использовании о размерах колонии этих бактерий судят по наличию фермента уреазы, который ими вырабатывается. Кроме того, информация, которую дает уреазный дыхательный тест, является усредненной и суммарной для слизистой оболочки желудка. Его результат не чувствителен к локализации колонии *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке. В то же время гистологическое исследование использует биопсии с точной локализацией. Существенно различаются данные биопсии из разных отделов ЖКТ требуют их корректного усреднения. Для проведения гистологической оценки используется дискретная (всего 4 градации) визуально-аналоговая шкала. Интерпретация результатов гистологического исследования зависит от ряда субъективных факторов, обусловленных квалификацией, опытом

и особенностями восприятия результатов специалистом, проводящим анализ. В этом случае надежная количественная оценка площади колонизации *H. pylori* затруднена. ^{13}C -УДТ дает непрерывный ряд значений. Они получают с помощью аналитического оборудования, дающего количественный результат, который непосредственно связан со степенью колонизации. В свою очередь, независимо от локализации бактерий воспаление гастродуоденальной слизистой оболочки, ассоциированное с *H. pylori*, может коррелировать с результатами дыхательного теста. В этом случае ^{13}C -УДТ может отражать взаимосвязь между колонизацией и степенью воспалительного процесса. В частности, таким образом может быть установлена взаимосвязь между уреазной активностью колонии *H. pylori* и выраженностью изменений слизистой оболочки при хроническом гастрите и язвенной болезни.

Для сопоставления результатов ^{13}C -УДТ и данных морфологического исследования были использованы суммарные значения результатов гистологической оценки биоптатов, взятых из различных отделов желудка и ДПК. Поскольку дыхательный тест дает усредненную и интегральную по желудку и ДПК информацию о колонизации *H. pylori*, такое сопоставление является более корректным и позволяет учесть специфику сравниваемых методов. Для каждого исследуемого гистологического параметра (колонизация, активность и тяжесть воспаления, степень метаплазии и атрофии) рассчитывалась арифметическая сумма по всем отделам, где проводился отбор биоптатов, которая затем сопоставлялась с получаемым значением $\Delta\delta^{13}\text{C}$.

Взаимосвязь морфологической оценки степени колонизации гастродуоденальной слизистой оболочки с результатами ^{13}C -уреазного дыхательного теста

На рисунке 4 представлена зависимость средних значений $\Delta\delta^{13}\text{C}$, полученных до и после лечения, от суммарной степени колонизации *H. pylori* слизистой тела желудка, антрального отдела и ДПК (верхняя кривая). Видно монотонное увеличение результатов ^{13}C -УДТ в зависимости от суммарной по отделам гистологической оценки степени колонизации биоптатов. Близкая к линейной зависимость результата ^{13}C -УДТ от суммарной степени колонизации наблюдалась при низких значениях обсемененности. Проведенная через экспериментально полученные точки интерполяционная кривая пересекала ось ординат вблизи нулевых значений $\Delta\delta^{13}\text{C}$. Этот результат закономерно подтверждает тот факт, что разложение ^{13}C -мочевины в желудке обусловлено исключительно уреазной активностью бактерий *H. pylori*. Наклон кривой при низких значениях колонизации составлял $\sim 13\%$ /балл. При высоких значениях колонизации

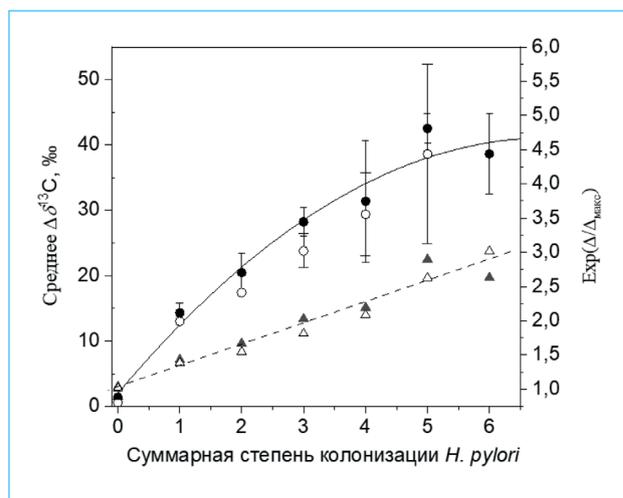


Рис. 4. Верхняя кривая — средние значения ^{13}C -уреазного дыхательного теста в зависимости от суммарной степени колонизации *H. pylori* слизистой оболочки по телу желудка, антральному отделу и ДПК, до (●) и после (○) эрадикационной терапии. Нижняя прямая — экспонента от верхней экспериментальной группы точек, до (▲) и после (△) терапии

скорость роста кривой снижалась. Полученная зависимость в целом носит логарифмический характер. Это подтверждается практически линейной зависимостью значения экспоненты результата ^{13}C -УДТ от показателя суммарной колонизации (нижняя прямая на графике). Такой вид зависимости может быть связан с более интенсивным и быстрым истощением субстрата (^{13}C -мочевины) при высокой инфицированности ЖКТ бактериями *H. pylori*.

Таким образом, сравнение усредненных по группам результатов дает однозначное соответствие данных прямого и косвенного определения количества бактерий в ЖКТ. Это свидетельствует о правомерности количественной оценки степени колонизации слизистой бактерией *H. pylori* с помощью лазерного ^{13}C -УДТ.

Также нами было проведено сравнение результатов ^{13}C -УДТ и гистологического исследования дифференцированно по топографическим отделам. На рисунке 5а представлены значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$, усредненные по группам пациентов с одинаковой степенью обсемененности слизистой оболочки в антральном отделе. Видно, что в этом случае с ростом степени колонизации также наблюдается практически линейное возрастание результатов ^{13}C -УДТ. Наклон интерполяционной прямой составляет $\sim 13\%$ /балл. Значение, при котором она пересекается с осью ординат, близко к нулевым $\Delta\delta^{13}\text{C}$, $\sim 4\%$. Данные, относящиеся к телу желудка, представлены на рисунке 5б. В этом отделе также наблюдается близкий к линейному рост значений ^{13}C -УДТ с нарастанием степени колонизации. Наклон интерполяционной прямой составляет $\sim 11\%$ /балл. Уровень пересечения интерполяционной прямой

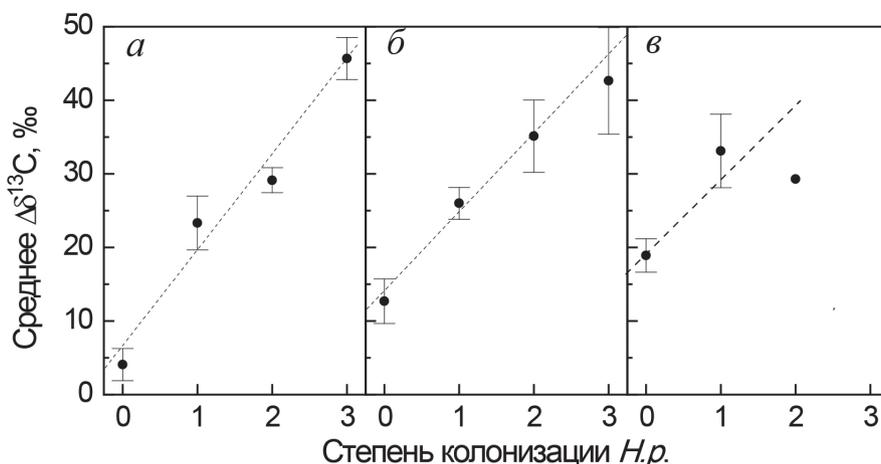


Рис. 5. Средние значения ^{13}C -УДТ в зависимости от степени колонизации *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (а), тела желудка (б) и двенадцатиперстной кишки (в)

с осью ординат существенно выше, чем для антрального отдела, и составляет ~14 ‰. Результаты исследования ДПК представлены на рисунке 5в. Наклон интерполяционной прямой в этом случае также составляет ~13 ‰/балл. Интерполяционная прямая пересекает ось ординат на уровне ~18 ‰.

Проведенный анализ показывает, что при низких степенях колонизации наклоны интерполяционных прямых для различных отделов ЖКТ и для суммарной оценки на рисунке 4 близки по величине и составляют 11–13/балл. Такое совпадение связано с методикой гистологической оценки степени колонизации. Она, как известно, основана на подсчете количества бактерий, попадающих в поле зрения микроскопа при исследовании биоптатов гастродуоденальной слизистой оболочки. Таким образом, за счет достаточно большой статистической выборки дискретная морфологическая оценка оказывается с высокой точностью пропорциональной концентрации бактерий в биоптате. Эта оценка не зависит от того, откуда забирается образец ткани.

При этом, как видно из рисунков 5а–в, уровень пересечения интерполяционными прямыми оси ординат зависит от топографии. Это объясняется тем, что вклад бактерий, колонизирующих различные отделы слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, в результате дыхательного теста различен.

Особенности колонизации бактериями *H. pylori* слизистой оболочки различных отделов желудка и ДПК при различных нозологических формах могут быть изучены благодаря сопоставлению представительного статистического материала гистологических исследований с данными ^{13}C -урезающего дыхательного теста. Основываясь на результатах, представленных на рисунках 4 и 5, можно установить ряд математических соотношений между измеряемыми величинами.

Результат дыхательного теста R_T можно представить как сумму вкладов трех областей, где

располагаются исследуемые бактерии, включая тело желудка (R_B), антральный отдел (R_A) и ДПК. В то же время вклад каждого из этих отделов в результат ^{13}C -УДТ можно представить в виде произведения концентрации бактерий (K_B, K_A, K_G) и площади слизистой (P_B, P_A, P_G), занимаемой бактериями в рассматриваемых областях. Это позволяет представить суммарный результат дыхательного теста R_T в виде суммы:

$$R_T = R_B + R_A + R_G = K_B \cdot P_B + K_A \cdot P_A + K_G \cdot P_G$$

Степень колонизации, получаемая гистологическим методом, является полуколичественной оценкой концентрации бактерий на слизистой оболочке. Если одного из трех рассматриваемых отделов гистологически получена нулевая оценка степени колонизации, то в результате дыхательного теста будут вносить вклад два оставшихся отдела. Эти вклады можно определить по уровню пересечения интерполяционными кривыми оси ординат на графиках рисунков 5а–в. Тогда для усредненных значений дыхательного теста $M(0)$ в группах пациентов, имеющих нулевую гистологическую оценку степени колонизации в каждом из рассматриваемых отделов, получим следующие соотношения, связывающие эти значения с вкладами двух других отделов:

$$\begin{cases} R_T(K_B = 0) = K_A \cdot P_A + K_G \cdot P_G = M_B(0) \\ R_T(K_A = 0) = K_B \cdot P_B + K_G \cdot P_G = M_A(0) \\ R_T(K_G = 0) = K_B \cdot P_B + K_A \cdot P_A = M_G(0), \end{cases}$$

где: $M_B(0)$, $M_A(0)$, $M_G(0)$ – усредненные значения дыхательного теста в группах пациентов, имеющих нулевую гистологическую оценку степени колонизации в теле желудка, антральном отделе и ДПК соответственно.

С учетом того, что $R_B = K_B P_B$, $R_A = K_A P_A$, $R_G = K_G P_G$, получим систему трех линейных уравнений с тремя неизвестными R_B , R_A и R_G :

$$\begin{cases} P_A + R_G = R_B \\ P_B + R_G = R_A \\ P_B + R_A = R_G \end{cases}$$

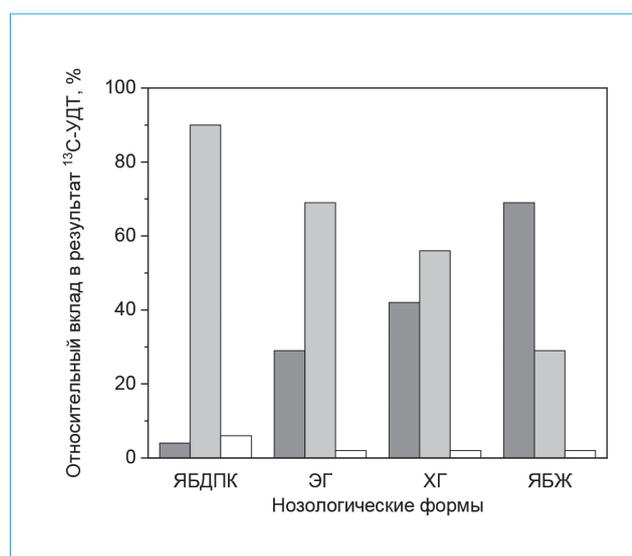


Рис. 6. Относительные вклады уреазной активности *H. pylori* в различных отделах гастроудоденальной зоны в общий результат ^{13}C -УДТ при различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях (ЯБДПК — язвенная болезнь 12-перстной кишки, ЭГ — эрозивный гастрит, ХГ — хронический гастрит, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка)

Соотношения для искомым вкладов тела желудка, антрального отдела и двенадцатиперстной кишки в результат дыхательного теста могут быть найдены при решении этой системы уравнений:

$$P_B = \frac{M_A + M_G - M_B}{2};$$

$$P_A = \frac{M_B + M_G - M_A}{2};$$

$$P_G = \frac{M_B + M_A - M_G}{2}.$$

Подставляя в эти соотношения усредненные значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ по группам пациентов, имеющих нулевую гистологическую оценку степени колонизации тела желудка, антрального отдела и ДПК, получим $R_B \approx 3,9 \pm 2,5\%$, $R_A \approx 14,1 \pm 1,5\%$ и $R_G \approx 0,1 \pm 2,0\%$. Таким образом, при усреднении по всем нозологическим формам, включающим язву желудка, гастрит и дуоденит, самый значительный вклад в результат дыхательного теста вносит антральный отдел желудка. Его относительная величина составляет ~75%. Вклад тела желудка

составляет ~23% результата ^{13}C -УДТ. Вклад ДПК в результат ^{13}C -УДТ определить из имеющихся данных затруднительно из-за большого разброса данных. Ошибка определения оказывается больше самой определяемой величины. Значимым является тот факт, что вклад ДПК в результат дыхательного теста существенно меньше, чем вклады антрального отдела и тела желудка. Он может составлять всего лишь единицы процента.

В данном исследовании был собран достаточно представительный материал по вкладам различных областей гастроудоденальной зоны в результат дыхательного теста. Это позволяет провести анализ, аналогичный описанному выше, отдельно для различных нозологических форм: язвенной болезни желудка, хронического гастрита, эрозивного дуоденита и язвенной болезни ДПК. В таблице для этих нозологических форм приведены средние значения дыхательного теста в группах с нулевой оценкой степени колонизации в теле желудка (M_B), антральном отделе (M_A) и ДПК (M_G). На рисунке 6 для разных нозологических форм показаны относительные вклады различных отделов в значения дыхательного теста, рассчитанные по приведенным выше формулам. Поскольку результат дыхательного теста отражает количество бактерий, продуцирующих уреазу и участвующих в разложении ^{13}C -мочевины, на основании этих данных можно сделать следующие выводы.

- В ДПК при всех заболеваниях локализуется лишь малая доля всех бактерий *H. pylori*. Их вклад в результат ^{13}C -УДТ при всех нозологических формах составляет не более нескольких процентов.

- При язвенной болезни желудка около 70% бактерий локализуется в теле желудка, а при язвенной болезни ДПК более 90% бактерий находится в антральном отделе желудка. Таким образом, язвенная болезнь ДПК характеризуется более высокой концентрацией бактерий *H. pylori* на слизистой антрального отдела желудка.

- Увеличение колонизации бактерий *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка сопровождается снижением их содержания в теле желудка.

- Для хронического гастрита характерно близко сопоставимое количество бактерий в теле желудка и антральном отделе.

Таблица. Усредненные значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ при нулевой степени колонизации слизистой оболочки в различных отделах ЖКТ у пациентов с различными нозологическими формами

| ^{13}C -УДТ (К = 0) | Усреднение по нозологическим формам, ‰ | ЯБЖ | ХГ | ЭГ | ЯБДПК |
|------------------------------|--|------|------|------|-------|
| M_B | 8,7 | 0 | 6,3 | 4,4 | 24,1 |
| M_A | 3,95 | 9,6 | 3,8 | -0,3 | 2,7 |
| M_G | 18,42 | 23,1 | 15,5 | 11,6 | 23,5 |

Примечание. ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, ХГ — хронический гастрит, ЭГ — эрозивный гастрит, ЯБДПК — язвенная болезнь 12-перстной кишки

• При эрозивном дуодените концентрации бактерий *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка имеют промежуточное значение между гастритом и язвенной болезнью ДПК.

Таким образом, полученные данные показывают, что язва желудка и ДПК, хронический гастрит и дуоденит имеют специфическую картину преимущественного расселения бактерий *H. pylori* по слизистой гастроуденальной зоны. Диаграмма распределения данных ^{13}C -УДТ, показанная на рисунке 6, количественно подтверждает предположение, что высокая концентрация бактерий с большей вероятностью приводит к образованию язв. В то же время дисперсное распределение инфекции по большой площади, например тела желудка, при котором снижается количество бактерий на единицу площади, скорее приводит лишь к воспалению слизистой, т.е. хроническому гастриту.

Сопоставление результатов морфологической оценки параметров воспаления и данных ^{13}C -уреазного дыхательного теста

Представляет интерес также сравнение результатов ^{13}C -УДТ с параметрами воспалительного процесса, который обусловлен присутствием инфекции *H. pylori*. Эти параметры также определяются на основе гистологических исследований биоптатов. Наличие взаимосвязи параметров

воспаления (выраженности и активности) с количеством бактерий *H. pylori* в слизистой оболочке гастроуденальной зоны менее очевидно. Процесс воспаления имеет сложную картину, которая зависит от множества факторов. Среди них патогенность бактерий, степень иммунного ответа организма человека, степень хронизации или остроты воспаления и других.

Подобное сопоставление было проведено с помощью сравнения результатов ^{13}C -УДТ с суммарной по рассматриваемым отделам гастроуденальной зоны оценкой выраженности и активности воспаления, которые характеризуют хронизацию и остроту воспалительного процесса. Такой анализ был проведен по массиву данных первичного обследования *H. pylori*-позитивных пациентов. На рисунках 7а–г представлена зависимость средних значений дыхательного теста от суммарной по телу желудка, антральному отделу и ДПК оценки активности и выраженности воспаления гастроуденальной слизистой, а также степени ее метаплазии и атрофии.

Как видно из рисунка 7а, четкая связь между усредненными значениями ^{13}C -УДТ и суммарной оценкой активности воспаления не прослеживается. Среднее УДТ не зависит от суммарной оценки степени нейтрофильной инфильтрации гастроуденальной слизистой оболочки и, таким образом, от активности воспалительного процесса. Это можно объяснить различной длительностью течения инфекции *H. pylori* у обследованных пациентов и отсутствием у части из них активных гистологических

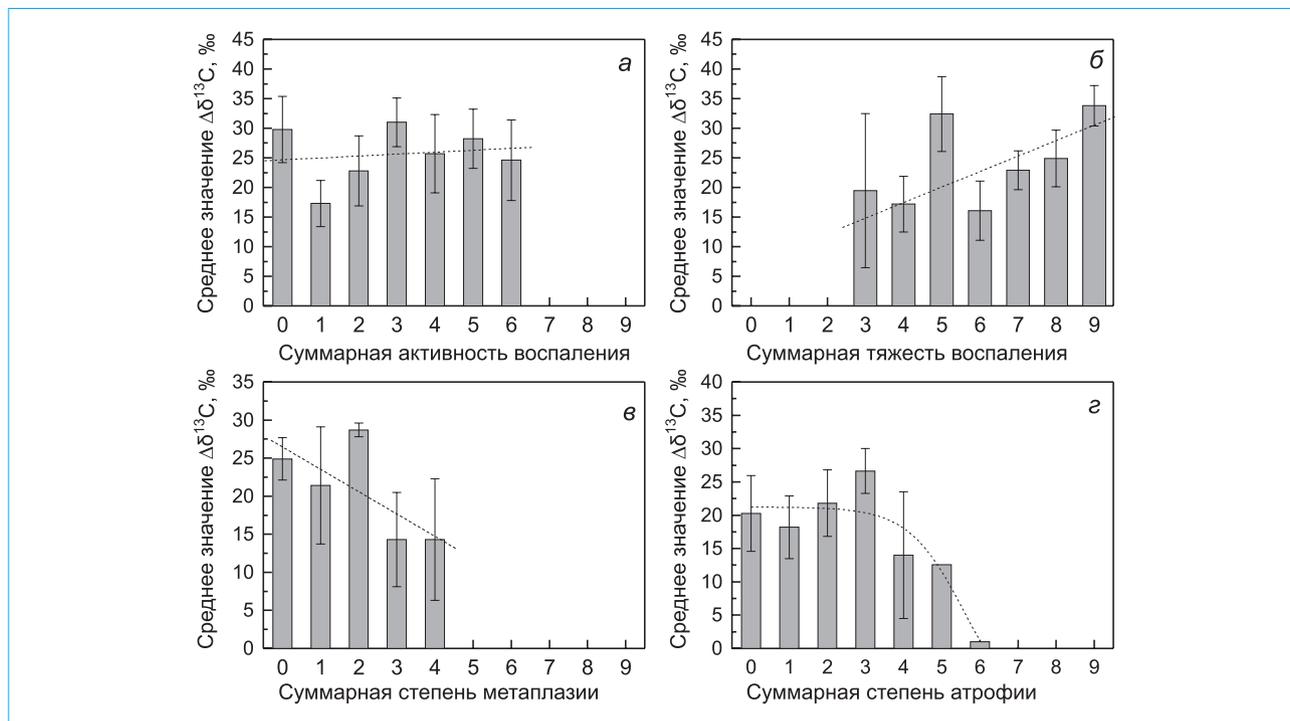


Рис. 7. Средние значения ^{13}C -УДТ при различных значениях суммарной оценки: а — активности воспаления гастроуденальной слизистой, б — выраженности воспаления гастроуденальной слизистой, в — метаплазии гастроуденальной слизистой, г — атрофии гастроуденальной слизистой

признаков острого воспаления. Кроме того, часть пациентов могла иметь штаммы *H. pylori* со слабовыраженными патогенными свойствами. Такие бактерии могут не вызывать активного воспаления с соответствующими морфологическими изменениями слизистой. Как видно на рисунке 7а, для большинства *H. pylori*-позитивных пациентов получены минимальные гистологические признаки активности воспаления. У *H. pylori*-негативных пациентов нейтрофилы в слизистой оболочке отсутствовали.

Суммарная колонизация слизистой, характеризуемая средним значением $\Delta\delta^{13}\text{C}$, достаточно сильно коррелирует со степенью выраженности мононуклеарной инфильтрации (рис. 7б). Она тем выше, чем выше оценка выраженности воспаления и сильнее хронизация воспалительного процесса. У инфицированных пациентов суммарные оценки выраженности воспаления в большинстве случаев были не ниже 3 баллов. Таким образом, при наличии инфекции *H. pylori* в гастродуоденальной зоне как минимум в одном из отделов ЖКТ будет наблюдаться мононуклеарная инфильтрация. Это подтверждает тесную взаимосвязь хронического воспалительного процесса в желудке и ДПК и наличия инфекции *H. pylori*. При этом у части *H. pylori*-негативных пациентов, у которых отсутствие инфекции было подтверждено обоими методами, сохранялась слабая и умеренная мононуклеарная инфильтрация слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Это может быть связано с другими причинами хронического воспаления слизистой, в том числе его аутоиммунной природой.

На рисунке 7в показан результат сопоставления данных дыхательного теста с гистологическими признаками степени метаплазии слизистой желудка и ДПК. Как видно, при увеличении степени метаплазии наблюдается монотонное снижение результатов ^{13}C -УДТ. Это можно объяснить такими изменениями морфологической структуры тканей, которые приводят к уменьшению области гастродуоденальной слизистой, пригодной для заселения бактериями *H. pylori*. Вследствие этого происходит уменьшение размера колонии бактерий в ЖКТ.

Также нами было проведено сравнение средних значений ^{13}C -УДТ с суммарной оценкой атрофии гастродуоденальной слизистой (рис. 7г). Как видно, при низкой степени атрофии результат дыхательного теста практически не зависит от этого параметра. С ростом выраженности атрофических изменений наблюдается снижение показателей дыхательного теста. Однако в связи с небольшим количеством данных по пациентам с выраженной атрофией этот вывод не является достаточно надежным. В то же время монотонное убывание значений УДТ с ростом степени атрофии можно объяснить тем, что атрофированная слизистая, как правило, не заселяется бактериями *H. pylori*.

Обсуждение результатов

Основной целью настоящей работы было сопоставление данных ^{13}C -УДТ ДЛС с результатами гистологического исследования биоптатов из разных отделов желудка и ДПК на основе суммы баллов каждого параметра визуально-аналоговой шкалы.

Соответствие данных прямой (гистологический метод) и косвенной (дыхательный тест) оценки инфицированности *H. pylori* слизистой оболочки гастродуоденальной зоны демонстрирует возможность количественной оценки степени инфицирования по результатам ^{13}C -УДТ ДЛС.

Из-за сложности патогенеза воспалительного процесса можно полагать, что связь гистологических параметров воспаления со степенью обсемененности *H. pylori* гастродуоденальной зоны не будет столь очевидной. Однако удалось обнаружить корреляцию показателей ^{13}C -УДТ ДЛС с выраженностью воспаления, которое оценивалось по степени мононуклеарной инфильтрации слизистой (рис. 7б). Гистологическая активность гастрита/дуоденита у большинства *H. pylori*-позитивных пациентов была невысокой, а корреляция между усредненными значениями ^{13}C -УДТ ДЛС и суммарной оценкой степени нейтрофильной инфильтрации слизистой, отражающей активность, не выявлена (рис. 7а). Помимо особенностей развития воспалительного ответа это можно объяснить, в частности, различной длительностью течения инфекции *H. pylori* у обследованных, а также различной выраженностью патогенных свойств бактериальных штаммов.

H. pylori, как правило, не заселяют атрофированную слизистую желудка, поэтому вполне правомерно было ожидать монотонное убывание значений $\Delta\delta^{13}\text{C}$ по мере нарастания тяжести атрофии (рис. 7в). При сопоставлении показателей дыхательного теста с гистологически оцениваемой степенью метаплазии слизистой оболочки взаимосвязи не выявлено. Отсутствие корреляции между значениями $\Delta\delta^{13}\text{C}$ и выраженностью метаплазии указывает на большую автономность метапластического процесса и его косвенную связь с инфекцией *H. pylori*.

Анализ связи результатов ^{13}C -УДТ ДЛС с отдельными нозологическими формами показывает, что при хроническом гастрите доля инфицированных больных несколько меньше (хотя различия с другими формами недостоверны), а средние значения $\Delta\delta^{13}\text{C}$ ниже ($p < 0,01$). Особенно выраженной оказалась связь с инфекцией *H. pylori* при хроническом дуодените и язвенной болезни (рис. 6).

Математическая обработка результатов позволила выявить особенности распределения *H. pylori* при различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. Результаты свидетельствуют, что при язвенной болезни желудка приблизительно 70 % бактерий локализуется в теле желудка, а при язвенной болезни

ДПК около 90 % их сосредоточено в антральном отделе. При хроническом гастрите популяция *H. pylori* в теле желудка и в антральном отделе примерно равная, а эрозивный дуоденит характеризуется промежуточными между гастритом и язвенной болезнью 12-перстной кишки показателями инфицированности антрального отдела. По мере нарастания численности бактерий *H. pylori* в антральном отделе их количество в теле желудка снижается. «Вклад» бактерий ДПК в результат ^{13}C -УДТ ДЛС при всех изучаемых *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях относительно невелик (не более нескольких процентов), т.е. в этом отделе локализуется лишь небольшая доля бактерий.

В предшествующих работах уже предпринималась оценка связи показателей ^{13}C -УДТ с различными параметрами, преимущественно характеризующими состояние желудка. Интерес к этой проблеме пробудился в самом конце 1990-х годов [11], и подобные исследования продолжают по сей день, но уже с учетом факторов, позволяющих свести к минимуму вероятность ошибки. С этой целью не только совершенствовался метод уреазного дыхательного теста, но и применялись более строгие критерии отбора пациентов, увеличивались размеры групп. В исследовании корейских авторов в большой группе больных ($n = 123$) показана корреляция показателей теста со степенью инфицирования слизистой желудка по данным гистологического исследования, а также уровнем рН на поверхности слизистой желудка [12]. В другой работе, включавшей небольшую группу больных ($n = 25$), обнаружена связь показателей теста с активностью миелопероксидазы нейтрофилов слизистой антрального отдела желудка (что косвенно отражает активность антрального гастрита),

при этом, однако, не выявлено связи со степенью бактериальной обсемененности, которая оценивалась по числу колоний [13]. В нашей работе мы применяли высокоинформативный метод лазерной спектроскопии и проводили сопоставление гистологических параметров с $\Delta\delta^{13}\text{C}$ в достаточно большой группе пациентов ($n = 133$) с применением математической обработки результатов.

В обследованной популяции также показаны некоторые особенности геликобактерной инфекции. Наблюдается постепенное нарастание $\Delta\delta^{13}\text{C}$ в группах больных от 15 до 35 лет (рис. 2), что, по-видимому, отражает тот факт, что первичное инфицирование и развитие ассоциированных заболеваний желудка и ДПК отражает эффект возрастных когорт. Снижение инфицированности *H. pylori* в старших возрастных группах можно объяснить более частым развитием атрофии с неблагоприятными условиями для колонизации *H. pylori*.

Выводы

1. Получена прямая линейная связь между результатами дыхательного теста и количественным содержанием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка.

2. Показатели лазерного ^{13}C -УДТ отчетливо коррелируют с выраженностью мононуклеарной инфильтрации слизистой и достоверно не связаны со степенью ее нейтрофильной инфильтрации.

3. При небольшой степени атрофии слизистой оболочки результат лазерного ^{13}C -УДТ практически не меняется; при нарастании атрофических изменений наблюдается тенденция к снижению показателей дыхательного теста.

Литература / References

1. Modak A.S. Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review. *J Breath Res.* 2007;1(1):014003. DOI: 10.1088/1752-7155/1/1/014003
2. Boltin D., Levi Z., Perets T.T., Schmilovitz-Weiss H., Gingold-Belfer R., Dickman R., et. al. Correlation between Quantitative ^{13}C -Urea Breath Test and Helicobacter pylori Treatment Success in a Population-Based Cohort. *Gastroenterol Res and Practice.* 2018;2018:5439539. DOI: 10.1155/2018/5439539
3. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B., et.al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;3:CD012080. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2
4. Cooper D.E., Martinelli R.U., Carlisle C.B., Riris H., Bour D.B., Menna R.J. Measurement of $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$ ratios for medical diagnostics with 1.6- μm distributed-feedback semiconductor laser. *J Appl Opt.* 1993;32(33):6727. DOI: 10.1364/AO.32.006727
5. Stepanov E.V., Milyaev V.A., Selivanov Yu.G. Laser orthomolecular medical diagnostics. *Physics-Uspekhi.* 2000;43:417. DOI: 10.1070/PU2000v-043n04ABEH000720
6. Stepanov E.V. Laser analysis of the $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotope ratio in CO_2 in exhaled air. *Quantum Electronics.* 2002;32(11):981. DOI: 10.1070/QE2002v-032n11ABEH002332
7. Stepanov E.V., Glushko A.N., Kasoev S.G., Koval A.V., Lapshin D.A. Near-IR laser-based spectrophotometer for comparative analysis of isotope content of CO_2 in exhaled air samples. *Quantum Electronics.* 2011;41(12):1124. DOI: 10.1070/QE2011v041n12ABEH014698
8. Ivashkin V.T., Kasoev S.G., Stepanov E.V. Analysis of the Isotopic Composition of Exhaled Air by the Diode Laser Spectroscopy Method in the 2- μm Region for Diagnosis of Helicobacter pylori-Associated Diseases. *Optics and Spectroscopy.* 2019;126(6):710–20. DOI: 10.1134/S0030400X19060109
9. Crosson E.R., Ricci K.N., Richman B.A., Chilese F.C., Owano T.G., Provencal R.A., et. al. Stable isotope ratios using cavity ring-down spectroscopy: Determination of $\text{C}^{13}/\text{C}^{12}$ for carbon dioxide in human breath. *Anal Chem.* 2002;74(9):2003. DOI: 10.1021/ac025511d
10. Ивашкин В.Т., Степанов Е.В., Баранская Е.К., Лапшин А.В.. Лазерный ^{13}C -уреазный дыхательный тест в оценке результатов терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2006;16(2):79–83. [Ivashkin V.T., Stepanov E.V., Baranskaya E.K., Lapshin A.V. Laser ^{13}C -urease breath test in assessment of *H. pylori*-associated diseases therapy results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2006;16(2):79–83.

- troenterol Hepatol Coloproctol.* 2006;16(2):79–83 (In Russ.)].
11. Perri F., Clemente R., Pastore M., Quitadamo M., Festa V., Bisceglia M., et al. The 13C-urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of Helicobacter pylori gastritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58(1):19–27. DOI: 10.1080/00365519850186797
 12. Cho Y-S., Chae H-S., Jang S.N., Kim J-S., Son H.S., Kim H-K., et al. Comparison of the 13C-urea breath test and the endoscopic phenol red mucosal pH test in the quantification of Helicobacter pylori infection loading. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2008;23(3):134–9. DOI: 10.3904/kjim.2008.23.3.134
 13. Matthews G.M., Cummins A.G., Lawrence A., Johnson B., Campbell F., Butler R.N. 13C-urea breath test: reproducibility and association with the severity of Helicobacter pylori-associated antral gastritis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(2):270–4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03547.x
 14. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161–81.

Сведения об авторах

Степанов Евгений Валерьевич* — доктор физико-математических наук, профессор, заведующий отделом ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук». Контактная информация: eugenestepanov@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Вавилова, 38. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9297-4093>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Information about the authors

Evgeny V. Stepanov* — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head of department, A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS. Contact information: eugenestepanov@yandex.ru; 119991, Moscow, Vavilova str., 38. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9297-4093>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 22.05.2022 Принята: 01.08.2022 Опубликована: 15.10.2022
Submitted: 22.05.2022 Accepted: 01.08.2022 Published: 15.10.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author