УДК 616.34-008.87-008.6-078-076.5+616-092-035.1+579+330.59

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ

© *Юлия Александровна Фоминых*[1, 2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: jaf@mail.ru

Поступила: 15.08.2021 ***Одобрена: 22.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. ***Цель исследования***: оценка наличия нарушений микробиоты, степени их выраженности у больных целиакией взрослых, коррекция выявленных нарушений с помощью пробиотикотерапии. ***Материалы и методы***: под наблюдением находилось 45 больных целиакией в возрасте от 16 до 62 лет. Всем пациентам проводились: стандартизированный расспрос для выявления и уточнения характера жалоб, общеклинический минимум, исследование кала на дисбактериоз, психологическое обследование (определение уровней тревожности, невротизации, депрессии), оценка качества жизни с помощью опросника качества жизни по валидизированной шкале SF-36. Оценка наличия нарушений микробиоты и степени их выраженности проводилась по результатам анализа кала на дисбактериоз. Определение эффективности проведенной коррекции расстройств микробиоты кишечника с помощью средств для нормализации микрофлоры оценивалось по следующим показателям: по динамике субъективных клинических симптомов, по динамике данных анализа на дисбактериоз и результатов психологического обследования. Полученные данные обрабатывались статистически, проводился их анализ и сравнительный анализ. ***Результаты***. При исследовании кала на дисбактериоз у больных целиакией выявлено значительное снижение показателей анаэробной и аэробной составляющей микрофлоры. На фоне пробиотикотерапии синбиотиком, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, отмечалось значительное улучшение показателей как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей микрофлоры, что было сопряжено с уменьшением выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов, улучшением консистенции стула, снижением уровней невротизации, тревоги и депрессии, повышением показателей физического и психологического компонентов здоровья. ***Выводы.*** У больных целиакией взрослых имеются выраженные расстройства качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки. Применение пробиотиков у данной категории оказывает положительное действие на купирование клинических симптомов, позволяет снизить уровни тревожности, невротизации и депрессии и улучшить показатели качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целиакия; глютеновая энтеропатия; микрофлора; коррекция.

INTESTINAL MICROBIOTA DISORDERS IN ADULTS WITH CELIAC DISEASE

© *Yulia A. Fominykh*[1, 2]

[1] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Yulia A. Fominykh — DMs, MD, PhD, Associate Professor of the Department of internal diseases of Dentistry Faculty; professor of the department faculty therapy named after professor V.A. Valdmana. E-mail: jaf@mail.ru

Received: 15.08.2021 ***Revised: 22.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. ***The aim***: to assess the presence of microbiota disorders, the degree of their severity in adults with celiac disease, correction of the detected disorders using probiotic therapy. ***Materials and methods***: 45 patients with celiac disease aged from 16 to 62 years were under observation. All patients underwent: standardized questioning to identify and clarify the nature of complaints, general clinical minimum, stool examination for dysbiosis, psychological examination (determination of levels of anxiety, neuroticism, depression), assessment of life quality using a quality of life questionnaire on a validated SF-36 scale. The assessment of the presence of microbiota disorders and the degree of their severity was carried out based on the results of fecal analysis for dysbiosis. Determination of the effectiveness of the correction of disorders of the intestinal microbiota with the help of means to normalize the microflora was evaluated by the following indicators: by the dynamics of subjective clinical symptoms, by the dynamics of the analysis data for dysbiosis and the results of psychological examination. The obtained data were processed statistically, their analysis and comparative analysis were carried out. ***Results.*** The study of feces for dysbiosis in patients with celiac disease revealed a significant decrease in the anaerobic and aerobic components of the microflora. Against the background of probiotic therapy with synbiotic, which included active living cells of lactobacilli and bifidobacteria and a balanced composition of prebiotic substances, there was a significant improvement in both the anaerobic flora and the aerobic component of the microflora, as well as a reduction in pain and dyspepsia, improved stool consistency, decreased levels of neuroticism, anxiety and depression, increased indicators of physical and psychological components of health.. ***Conclusions.*** Adults with celiac disease have pronounced dysbiotic disorders of the qualitative and quantitative composition of the colon microflora. The use of probiotics in this category has a positive effect on the relief of clinical symptoms, reduces the levels of anxiety, neuroticism and depression and improves the quality of life.

KEY WORDS: celiac disease; gluten enteropathy; microflora; correction.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время как за рубежом, так и в России значительно возрос интерес к проблеме синдрома мальабсорбции. В структуре его наследственных форм одно из первых мест занимает целиакия (глютеновая энтеропатия). В целом глютеновую энтеропатию можно определить как хроническое заболевание, связанное с непереносимостью определенных белковых цепей, обнаруживаемых в некоторых злаках, в результате чего возникает неспецифическое поражение тонкой кишки, деструкция ее ворсинок и развитие гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки [4, 6].

Мнение о целиакии как о редком заболевании в настоящее время изменилось в связи с совершенствованием методов диагностики и повышением уровня знаний врачей о заболевании. С другой стороны, большая частота встречаемости целиакии в популяции на данный момент связывается с увеличением содержания глютена в зерне в результате селекции по выведению новых сортов злаковых культур [5].

Симптомы целиакии полиморфны, что часто служит препятствием для установления правильного и своевременного диагноза. Принято выделять типичную и атипичные формы заболевания. Для клинической картины типичной формы целиакии характерно нарушение всасывания в тонкой кишке, проявляющееся стеатореей, диареей, полифекалией, гипопротеинемией и потерей массы тела. Атипичные формы целиакии характеризуются почти полным отсутствием типичных клинических симптомов, несмотря на выраженные нарушения слизистой оболочки тонкой кишки [11]. При правильной диагностике целиакии можно избежать грозных осложнений, таких как тяжелая гипотрофия, злокачественные новообразования кишечника, остеопороз, поражение центральной нервной системы.

Основным методом лечения больных целиакией является пожизненная диета с полным исключением всех продуктов, содержащих глютен — ячменя, овса, пшеницы, ржи. При строгом соблюдении аглютеновой диеты отмечается значительное улучшение состояния больных, уменьшение и исчезновение клинических проявлений болезни, восстановление нормальной морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки, что подтверждает несомненную связь заболевания с глютеном [1].

До настоящего времени недостаточно изученными остаются вопросы нарушения микробиоты кишечника у больных целиакией среди взрослого населения [7, 10]. По-видимому, дисбаланс микрофлоры толстой кишки является результатом нарушения пассажа химуса в условиях синдрома нарушенного всасывания [2, 9]. Возможно, что наличие кожных проявлений целиакии, различных аллергических реакций в виде крапивницы, дерматитов также связаны с существующим нарушением микробиоты из-за изменения активности лимфатических фолликулов кишечника, функция которых в условиях нарушений микробиоты страдает [3, 8]. Остается неясным качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки при целиакии, особенно при разных формах заболевания.

ДАННЫЕ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования

Целью настоящей работы явилась оценка наличия нарушений микробиоты, степени их выраженности у больных целиакией взрослых, коррекция выявленных нарушений с помощью пробиотикотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить нарушения микробиоты и степень их выраженности у больных целиакией взрослых.

2. Выявить характер влияния препаратов, обладающих пре- и пробиотическим действием, на нарушение микрофлоры кишечника на примере комплексного синбиотика, содержащего два действующих начала: активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированную композицию пребиотических веществ, необходимых для осуществления физиологических процессов, поддержания гомеостаза организма (витамины: B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, H, PP, C, E; микроэлементы: Fe, Ca, K, Na, Zn, Mg, Cu; органические кислоты; заменимые и незаменимые аминокислоты; гликопротеидный комплекс, входящий в состав клеточной стенки бактерий; ферменты).

3. Определить изменение социально-личностных характеристик больных: уровни тревожности, невротизации, депрессии, качества жизни больных целиакией взрослых на фоне проведенного лечения.

Материалы исследования

Под наблюдением находились 45 больных целиакией в возрасте от 16 до 62 лет (средний возраст 31,6 года, соотношение мужчин:женщин — 18:27). Средний рост обследованных составил 165,8 см, масса тела — 52 кг, индекс массы тела — 18,5. У всех пациентов клинический диагноз глютеновой энтеропатии был установлен ранее на основании данных клинического течения заболевания, морфометрического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, иммунологического исследования крови.

Методы исследования

Всем пациентам проводились: стандартизированный расспрос для выявления и уточнения характера жалоб, общеклинический минимум, исследование кала на дисбактериоз. Психологическое обследование включало: определение уровня тревожности с помощью интегративного теста тревожности, разработанного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (Л.И. Вассерман, А.П. Бизюк, Б.В. Иовлев), невротизации с помощью опросника уровня невротизации, разработанного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс), депрессии с помощью опросника уровня депрессии, адаптированного в НИИ им. Бехтерева Т.И. Балашовой, определение уровня качества жизни с помощью опросника качества жизни по шкале SF-36. Все описанные выше методики проводились до и после проведенной коррекции расстройств микробиоты кишечника с помощью синбиотика, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ. Препарат назначался по 15 мл 2 раза в день в первую половину дня через 20–30 мин после еды 2 недели и по 15 мл однократно вечером в течение 2 недель.

Оценка наличия нарушений микробиоты и степени их выраженности проводилась по результатам анализа кала на дисбактериоз. Определение эффективности проведенной коррекции расстройств микробиоты кишечника оценивалось по следующим показателям: по динамике субъективных клинических симптомов, по динамике данных анализа на дисбактериоз и результатов психологического обследования.

Полученные данные обрабатывались статистически, проводился их анализ и сравнительный анализ. Все исследуемые признаки для более точной обработки выражались в баллах: 0 баллов — признак отсутствует;

1 балл — признак выражен слабо; 2 балла — умеренно; 3 балла — значительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика субъективных показателей

В группе наблюдения до лечения все больные предъявляли жалобы на боли в животе, из них у 54% боли возникали в собственно эпигастральной области, у 40% — в околопупочной области, и у 6% — в левом фланке. После проведенного лечения синбиотиком, содержащим лакто- и бифидобактерии и пребиотические вещества, в собственно эпигастральной области боли возникали лишь у 13%, в околопупочной — у 20%, боли в левом фланке купированы. Так, до лечения больные оценивали интенсивность болей по степени выраженности в среднем как 2,75 балла, после лечения — 0,89. Следует отметить, что интенсивность болевого синдрома уменьшилась: боли в околопупочной области стали меньше к середине лечения, к концу курса проводимой терапии наблюдалось снижение интенсивности болей в собственно эпигастральной области. У 40% больных абдоминальные боли уменьшились по продолжительности; уменьшилась частота диспептических явлений, урчание и вздутие живота.

Данные о динамике субъективных клинических проявлений представлены в таблице 1 и на рисунках 1, 2 и 3.

Согласно Бристольской шкале до лечения стул был определен как 7-й тип у 34% больных; 6-й тип отмечали 40% пациентов. После проведения четырехнедельной терапии изменилась консистенция стула: у 60% больных

Таблица 1

Динамика субъективных клинических проявлений на фоне проводимой терапии

Клинические симптомы	До лечения, %	На фоне терапии (2 недели), %	На фоне терапии (4 недели), %
Боль в животе	100	90	40
Боль в собственно эпигастральной области	54	54	13
Боль в околопупочной области	40	20	20
Боль в левом фланке	6	0	0
Изжога	60	60	40
Отрыжка	40	40	27
Тошнота	30	30	10
Горечь во рту	40	6,7	6,7
Урчание в животе	74	47	47
Вздутие живота	80	40	40

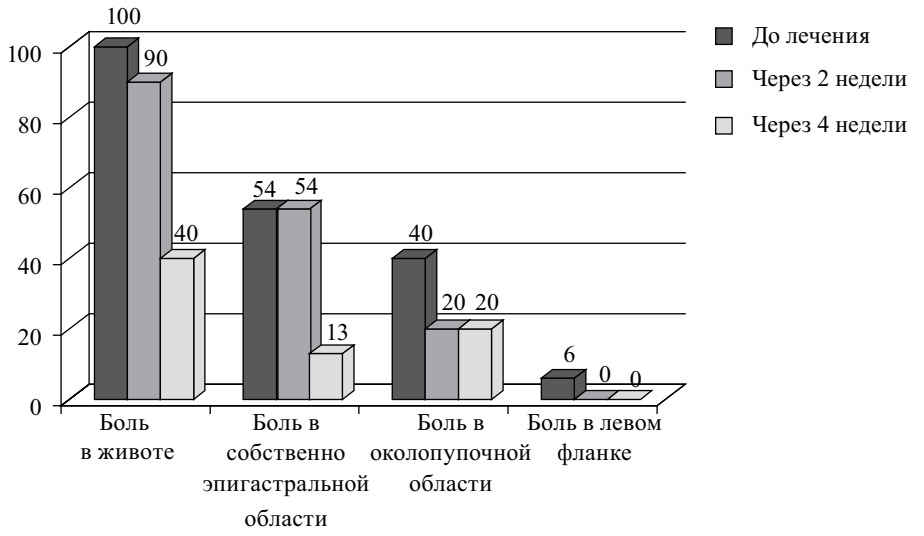


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у больных глютеновой энтеропатией на фоне терапии синбиотиком

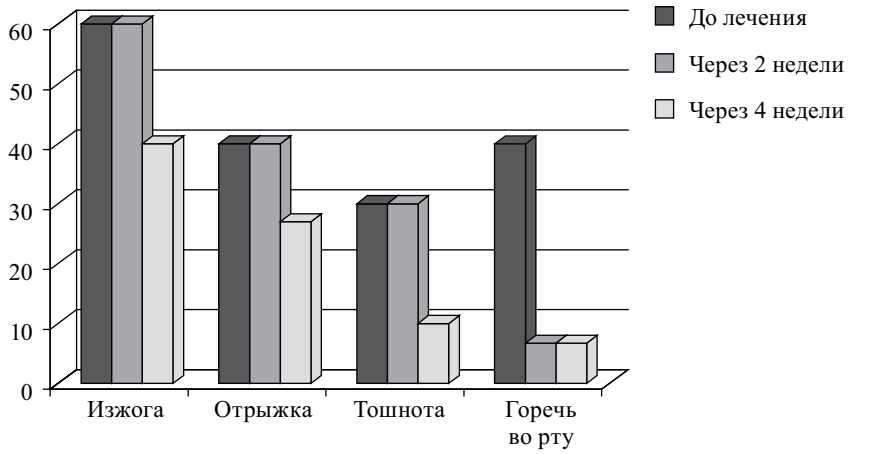


Рис. 2. Динамика синдрома желудочной диспепсии у больных целиакией взрослых до и после лечения синбиотиками

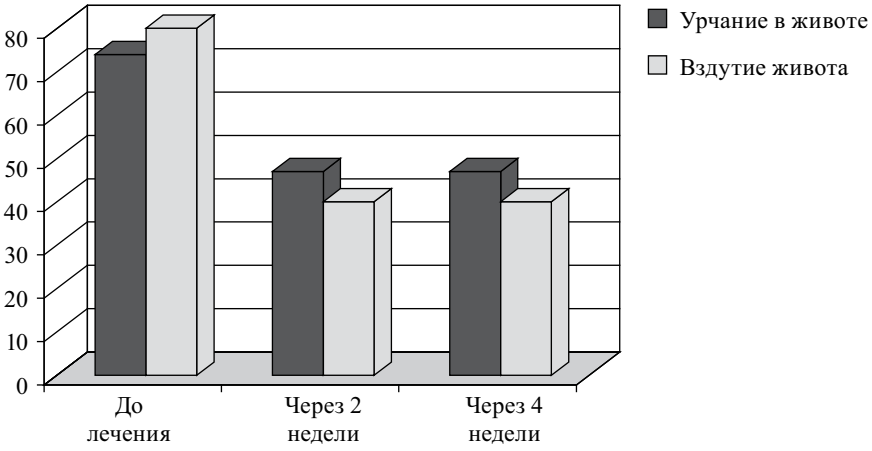


Рис. 3. Динамика синдрома кишечной диспепсии до и после лечения синбиотиками

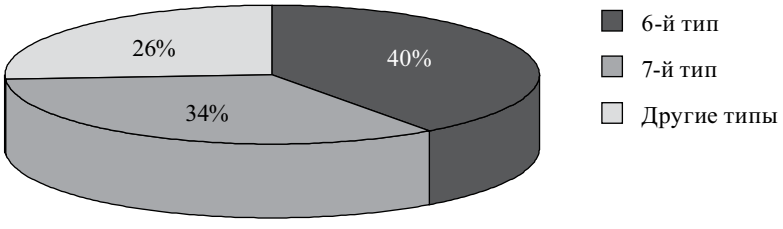


Рис. 4. Типы стула у больных целиакией до лечения

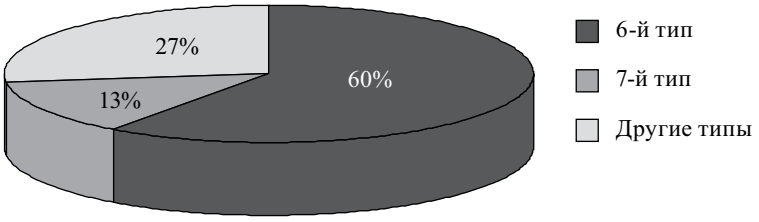


Рис. 5. Типы стула у больных целиакией через 4 недели лечения синбиотиком

стул определялся как 6-й тип, только у 13% сохранялся 7-й тип стула.

Данные о динамике распределения типов стула у больных целиакией взрослых до лечения и после проведения терапии синбиотиком, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, представлены на рисунках 4 и 5.

Динамика биохимических показателей исследования крови

При изучении биохимических показателей крови до и после проводимой терапии у больных целиакией взрослых достоверных различий выявлено не было. Со стороны липидного обмена наблюдалась тенденция к снижению холестерина (до лечения — 4,02, после лечения — 3,9). Согласно литературным данным, препараты, содержащие микрофлору, обладают гиполипидным действием. В нашем исследовании подобного эффекта не наблюдалось: вероятно, это обусловлено наличием исходно невысоких показателей липидов крови у данной группы больных. Данные динамики показателей белкового, липидного и углеводного обмена у больных целиакией взрослых представлены на рисунках 6, 7 и 8.

Данные исследования качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки до и после лечения

Исследование анализа кала на дисбактериоз у больных целиакией позволило выявить выраженные изменения в составе микрофлоры толстой кишки, характеризующиеся значительным снижением показателей как анаэробной, так и аэробной составляющей. У 100% больных количество бифидофлоры оказалось сниженным, у 90% пациентов количество бифидобактерий находилось на уровне 10^4–10^5 кл/г (при норме 10^8–10^9 кл/г), у 90% больных наблюдалось снижение бактероидов. У 20% обследуемых в испражнениях до лечения не определялись бифидобактерии, у 26,6% больных не определялись бактероиды. Лактобактерии были ниже нормальных значений у 86,7% пациентов, у 13,3% больных лактобактерии в кале отсутствовали. Выраженные изменения наблюдались в качественном и количественном составе *E. coli*. Практически у 50% пациентов не определялась кишечная палочка с нормальными ферментативными свойствами, у 40% больных ее количество было значительно снижено, только у 13% пациентов количество кишечной палочки было достаточным (10^7 кл/г). 60% всего количества *E. coli* составили эшерихии с измененными ферментативными свойствами (в норме не более 10%). Отмечалось увеличение количества клостридий у 33% больных, у 13,3% количество клостридий достигало 10^8.

На фоне приема синбиотика отмечалось значительное улучшение показателей как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей. Так, было выявлено увеличение бифидобактерий у 80% пациентов, бактероиды увеличились у 67%; улучшились показатели *E. coli* — увеличение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью наблюдалось у 60% больных. У больных процент кишечной палочки с измененными свойствами снизился с 60 до 40%, общее же количество *E. coli* с измененными свойствами увеличилось за счет пациентов, у которых

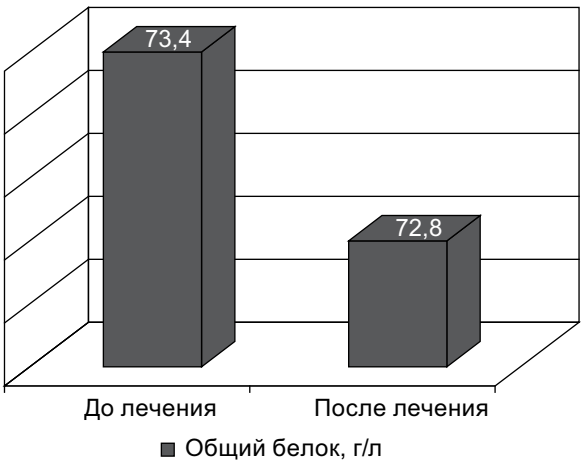


Рис. 6. Показатели белкового обмена после лечения синбиотиком

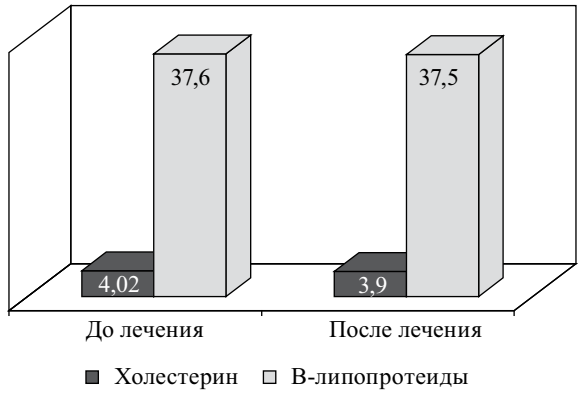


Рис. 7. Показатели липидного обмена у больных целиакией взрослых на фоне проведенного лечения

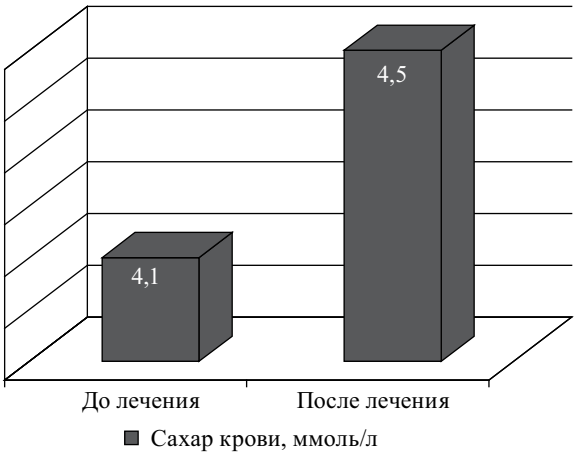


Рис. 8. Показатели углеводного обмена после лечения синбиотиками

E. coli с нормальными свойствами не определялась. Лактобактерии после лечения присутствовали в фекалиях у всех больных, у 86,6% пациентов их количество увеличилось. После лечения уменьшилось на 62,5% количество гемолитических организмов, на 50% снизилось количество колоний всех видов стафилококка и на 40% уменьшилось количество клостридий.

Данные о составе микрофлоры толстой кишки у больных целиакией до и после терапии синбиотиком представлены в таблице 2 и на рисунке 9 (представлены средние значения –lg КОЕ/г фекалий).

Динамика показателей психоэмоциональной сферы

В проведенном исследовании оценивались уровни тревожности, невротизации, депрессии на фоне проводимой терапии.

До лечения было выявлено повышение уровней личностной и ситуационной тревожности у 80 и 60% пациентов соответственно. На фоне пробиотикотерапии снизились показатели уровней общей личностной и ситуационной тревожности, эмоционального дискомфорта, фобического компонента, социальной защиты. Показатели астенического компонента и оценка перспективы остались без изменений. Данные динамики показателей личностной и ситуационной тревожности и их составляющих представлены в таблице 3 и на рисунках 10 и 11.

Показатель уровня невротизации у больных глютеновой энтеропатией до терапии был повышен у 74% больных, причем у 20%

Таблица 2

Изменение показателей состава микрофлоры толстой кишки

Название группы микроорганизмов	Количество больных с измененным показателем до лечения	Изменение показателя после лечения (количество больных (%); процент указан от количества измененных показателей)		
		Повышение количества	Снижение количества	Показатель не изменился
Бифидумбактерии	15 (100%)	12 (80%)	2 (13.4%)	1 (6,7%)
Лактобактерии	15(100%)	13(86,6%)	1(6,7%)	1 (6,7%)
Бактероиды	14 (93,4%)	10 (72%)	2 (14%)	2 (14%)
E. coli с нормальной ферментативной активностью	13 (86,6%)	9 (69%)	3 (23%)	1(7%)
E. coli со сниженной ферментативной активностью	11 (73,3%)	7 (64%)	4 (36%)	0
Энтерококки	14 (93,4%)	2 (14%)	12 (86%)	0
Гемолитические микроорганизмы	8(53%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2(25%)
Условно-патогенные бактерии	5 (33%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Staph. aureus	4 (26,6%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Staph. saprophyticus, *epidermalis*	4 (26,6%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Грибы рода *Candida*	0	0	0	0
Клостридии	5 (33%)	1(20%)	2(40%)	2 (40%)

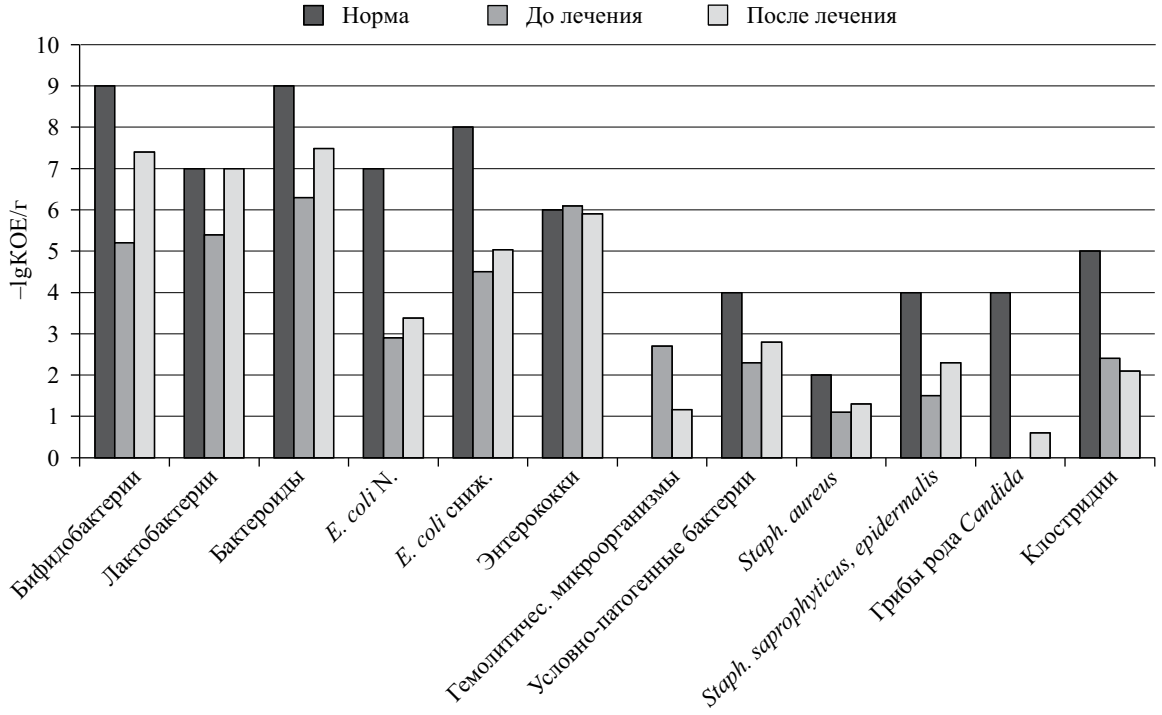


Рис. 9. Изменение состава микрофлоры толстой кишки после проведенного лечения синбиотиками

Таблица 3

Динамика уровня повышенной личностной и ситуационной тревожности после проведенного лечения синбиотиком

Показатели	Больные до лечения, %	Больные после лечение, %
Личностная тревожность		
Общая	80	60
Эмоциональный дискомфорт	80	7
Астенический компонент	74	74
Фобический компонент	60	54
Оценка перспективы	74	74
Социальная защита	20	7
Ситуационная тревожность		
Общая	60	40
Эмоциональный дискомфорт	20	0
Астенический компонент	60	54
Фобический компонент	34	20
Оценка перспективы	40	34
Социальная защита	20	7

был повышен умеренно, у 34% — высоко, а у 20% — очень высоко. После лечения остался повышенным, но у 20% повышен умеренно, у 34% — высоко. Данные динамики уровня невротизации у больных глютеновой энтеропатией на фоне лечения представлены на рисунке 12.

Показатель уровня депрессии у больных целиакией взрослых до лечения синбиотиком был повышен у 74%, причем умеренная степень депрессии выявлялась у 40%, легкая — у 34%. После проведенной терапии умеренная степень депрессии наблюдалась у 7%, легкая — у 40%. Данные динамики уровня

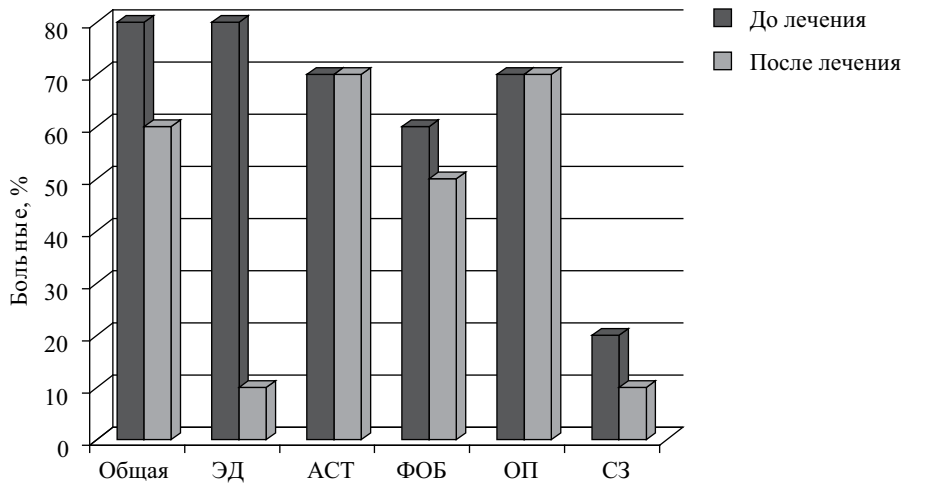


Рис. 10. Динамика уровня личностной тревожности у больных целиакией до и после лечения

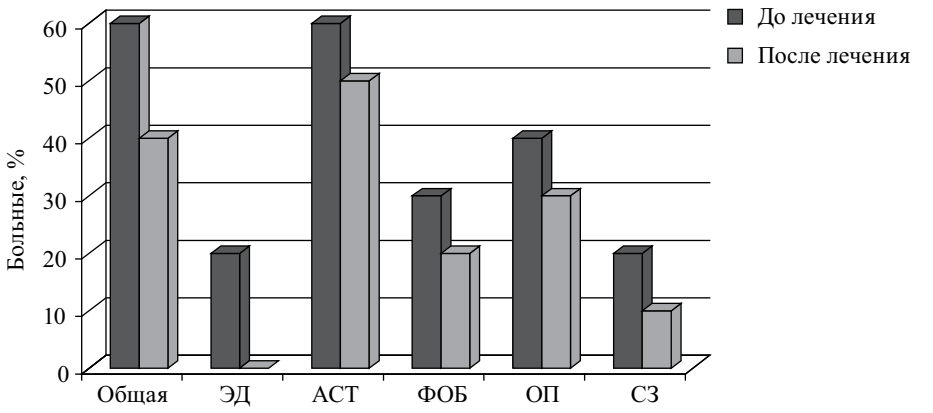


Рис. 11. Динамика уровня ситуационной тревожности на фоне пробиотикотерапии

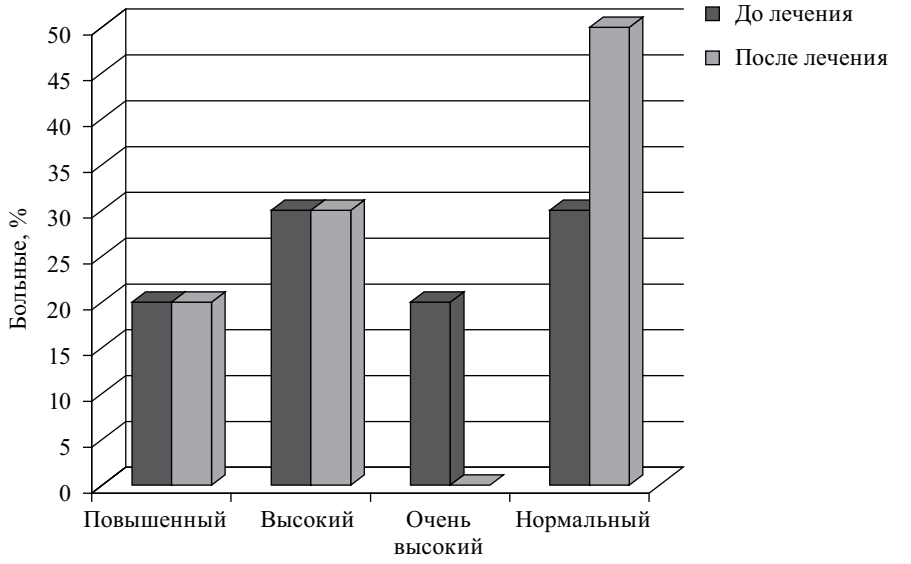


Рис. 12. Динамика уровня невротизации у больных целиакией взрослых до и после лечения

депрессии до и после лечения представлены на рисунках 13 и 14.

Как следует из описанных выше данных, у всех больных целиакией взрослых, находящихся под наблюдением, были выявлены изменения психоэмоционального статуса, причем наиболее выраженные изменения касались показателя тревожности. Данный показатель был повышен у 80% больных, менее — невротизации и депрессии — у 74% больных соответственно. На фоне пробиотикотерапии синбиотиком, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, отмечались положительные изменения в виде снижения уровней этих показателей.

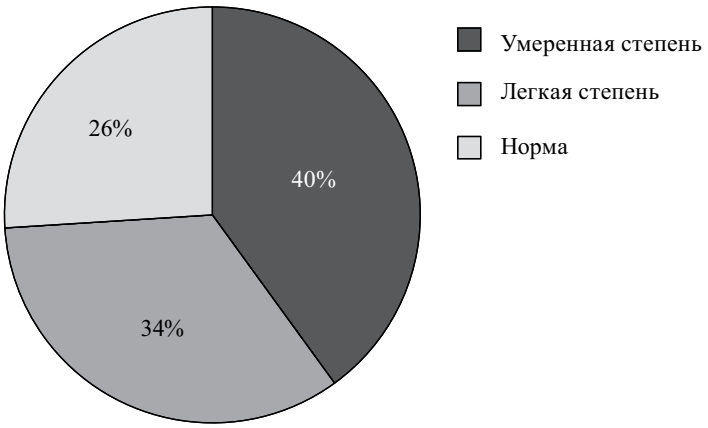


Рис. 13. Распределение степеней депрессии у больных целиакией до лечения

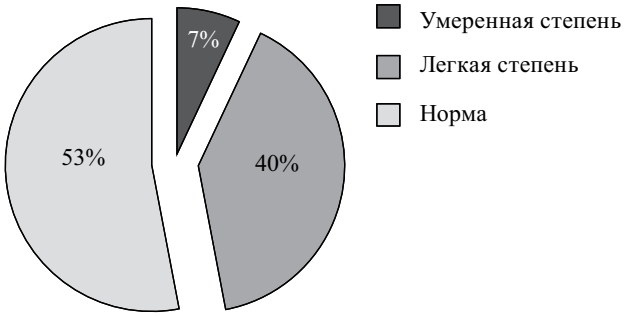


Рис. 14. Распределение степеней депрессии после лечения

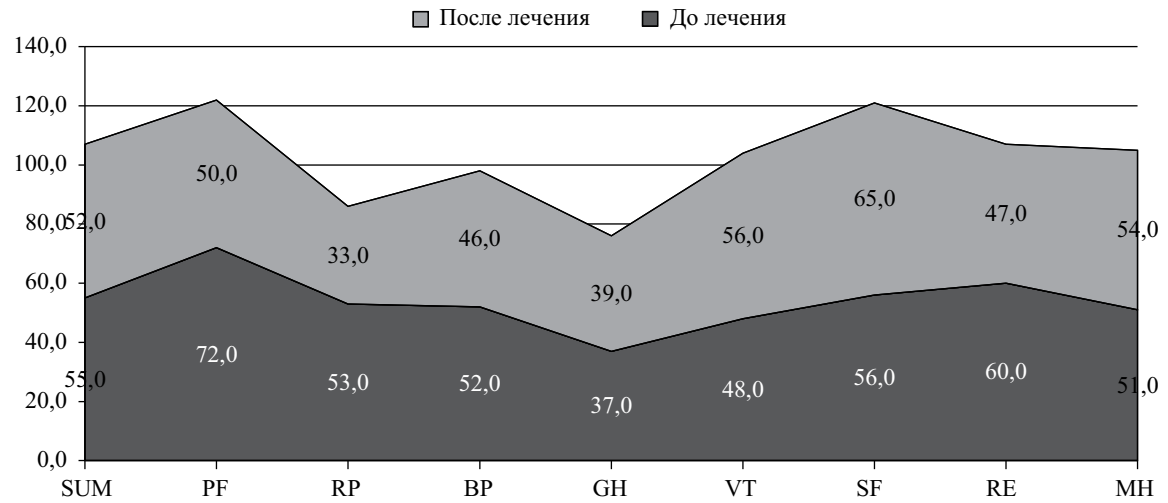


Рис. 15. Динамика качества жизни у больных целиакией взрослых на фоне лечения синбиотиками

Оценка качества жизни

Уровень качества жизни оценивался по шкале SF-36 и уровню самооценки качества жизни. До лечения у 100% пациентов отмечалось незначительно выраженное снижение показателей, характеризующих физический компонент здоровья и умеренно выраженное снижение психологического компонента здоровья. На фоне терапии синбиотиком улучшились показатели качества жизни, характеризующие физический компонент здоровья: повысились показатели, характеризующие ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, показатели общего состояния здоровья. Улучшились показатели, характеризующие психологический компонент здоровья: повысились показатели жизненной активности и социального функционирования, психическое здоровье. Результаты исследования представлены на рисунке 15.

ВЫВОДЫ

1. У больных целиакией взрослых имеются выраженные расстройства качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки.

2. Пробиотическая терапия препаратом, в состав которого входят активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий, оказывает положительное действие на купирование клинических симптомов у больных целиакией взрослых.

3. На фоне терапии синбиотиком, содержащим активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированную композицию пребиотических веществ, улучшается состояние кишечного микробиоценоза, что позволяет использовать средства, имеющие сходный состав, для коррекции нарушений микробиоты у больных целиакией взрослых.

4. На фоне пробиотикотерапии у больных глютеновой энтеропатией отмечаются положительные изменения в психоэмоциональной сфере: снижаются уровни общей личностной и ситуационной тревожности, невротизации и депрессии, улучшаются показатели качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что у больных глютеновой энтеропатией взрослых имеются выраженные изменения клинических показателей, состава кишечного микробиоценоза, качества жизни и нарушения психоэмоциональной сферы. Пробиотический препарат, в состав которого входят активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, может быть рекомендован для включения в схему комплексной терапии больных целиакией, что обусловлено выраженным положительным влиянием на клиническое течение заболевания, корригирующим воздействием на нарушения микробиоты кишечника, нормализующим влиянием на психоэмоциональную сферу и качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
2. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 6–16.
3. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина. 2000; 8(2): 10–3.
4. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О. и др. Желудок как орган-мишень целиакии. Педиатр. 2018; 9(4): 64–72. DOI: 10.17816/PED9464-72.
5. Ревнова М.О. Целиакия. Методические рекомендации. СПб.: Педиатрическая медицинская академия; 2005.
6. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Авалуева Е.Б. и др. Современные подходы и перспективы в лечении целиакии. ФАРМиндекс: Практик. 2005; 9: 44–8.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
8. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 2: 054–064.
9. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3): 24–35.
10. Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А. и др. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом. Экология человека. 2019; 6: 23–9.

11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Целиакия: Глютенчувствительная энтеропатия, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру. Практикующий врач. 2002; 1: 8–11.

REFERENCE

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-KH Publ.; 1998. (in Russian).
2. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian).
3. Novik A.A., Matveyev S.A., Ionova T.I. i dr. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine. [Assessment of the patient's quality of life in medicine]. Klinicheskaya meditsina. 2000; 8(2): 10–3. (in Russian).
4. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O. i dr. Zheludok kak organ-mishen' tseliakii. [Stomach as a target organ for celiac disease]. Pediatr 2018; 9(4): 64–72. DOI: 10.17816/PED9464-72. (in Russian).
5. Revnova M.O. Tseliakiya. [Celiac]. Metodicheskiye rekomendatsii. Sankt-Peterburg: Pediatricheskaya meditsinskaya akademiya; 2005. (in Russian).
6. Tkachenko Ye.I., Oreshko L.S., Avaluyeva Ye.B. i dr. Sovremennyye podkhody i perspektivy v lechenii tseliakii. [Modern approaches and perspectives in the treatment of celiac disease]. FARMindeks: Praktik. 2005; 9: 44–8. (in Russian).
7. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006. (in Russian).
8. Uspenskiy Yu.P., Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A. Perspektivy ispol'zovaniya mul'tividovykh probiotikov dlya profilaktiki razvitiya antibiotik-assotsiirovannoy diarei. [Prospects for the use of multi-species probiotics for the prevention of the development of antibiotic-associated diarrhea]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2013; 2: 054–064. (in Russian).
9. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ikh mesto v sovremennom mire. [Probiotics and their place in the modern world]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(3): 24–35. (in Russian).
10. Shantyr' I.I., Rodionov G.G., Fominykh Yu.A. i dr. Sostoyaniye mikrobioty kishechnika i parametry oksidativnogo stressa u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [The state of the intestinal microbiota and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome]. Ekologiya cheloveka. 2019; 6: 23–9. (in Russian).
11. Yakovenko E.P., Grigor'yev P.Ya. Tseliakiya: Glyutenchuvstvitel'naya enteropatiya, idiopaticheskaya steatoreya, netropicheskaya spru. [Celiac disease: Gluten-sensitive enteropathy, idiopathic steatorrhea, non-tropical sprue]. Praktikuyushchiy vrach. 2002; 1: 8–11. (in Russian).