

Клинический опыт применения кишечного антибиотика рифаксимин при целиакии

Л.С. Орешко , ORCID: 0000-0002-2726-9996, e-mail: oreshkol@yandex.ru

Е.А. Семенова, ORCID: 0000-0001-7606-2556, e-mail: kynardy@yandex.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Статья посвящена новым возможностям в лечении наследственных заболеваний кишечника, сопровождающихся снижением кинетической активности или отсутствием энтеральных ферментов, включая целиакию. Несмотря на строгое соблюдение элиминационной диеты, у части пациентов возникают СРК-подобные симптомы (синдром раздраженного кишечника), причиной которых может быть нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Дисбиотические расстройства играют определенную роль в патогенезе появления СРК-подобной симптоматики и осложняют течение целиакии, что требует использования антибактериальных препаратов. Наличие побочных эффектов при использовании системных антибактериальных препаратов ограничивает их применение. В связи с этим поиск путей коррекции кишечной микрофлоры, как и изучение различных подходов к поддержанию микроэкологии кишечника в состоянии физиологического равновесия у больных целиакией, является актуальным для медицинской науки.

В статье представлен клинический пример успешного и безопасного применения препарата с низкой всасываемостью, высокой антибактериальной активностью – рифаксимины у больной целиакией для коррекции дисбиотических нарушений.

Ключевые слова: целиакия, дисбиоз, СИБР, рифаксимин, безглютеновая диета

Для цитирования: Орешко Л.С., Семенова Е.А. Клинический опыт применения кишечного антибиотика рифаксимин при целиакии. *Медицинский совет*. 2019;(14):94-98. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-94-98.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical experience with the use of the intestinal antibiotic Rifaximin for celiac disease.

Ludmila S. Oreshko , ORCID: 0000-0002-2726-9996, e-mail: oreshkol@yandex.ru

Elena A. Semenova, ORCID: 0000-0001-7606-2556, e-mail: kynardy@yandex.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstracts

The article is devoted to new possibilities in the treatment of hereditary intestinal diseases, accompanied by a decrease in kinetic activity or the absence of enteric enzymes, including celiac disease. Despite strict adherence to the elimination diet, some patients develop IBS-like symptoms, which may be caused by a violation of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora. Dysbiotic disorders play a role in the pathogenesis of the appearance of IBS-like symptoms and complicate the course of celiac disease, which requires the use of antibacterial drugs. The presence of side effects when using systemic antibacterial drugs limits their use. In this regard, the search for ways to correct the intestinal microflora, as well as the study of various approaches to maintaining the intestinal microecology in a state of physiological equilibrium in patients with celiac disease, are relevant for medical science. The article presents a clinical example of the successful and safe use of a drug with low absorption, high antibacterial activity – rifaximin in a patient with celiac disease to correct dysbiotic disorders.

Keywords: celiac disease, disbiosis, small bowel bacterial overgrowth, rifaximin gluten-free diet

For citation: Oreshko L.S., Semenova E.A. Clinical experience with the use of the intestinal antibiotic Rifaximin for celiac disease. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):94-98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-94-98.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире растет заболеваемость, обусловленная дисрегуляцией и нарушением функций (энзиматических) ферментных систем организма, которые приводят к нарушению пищеварения, ферментации и всасывания нутриентов. Регулирование ферментативной активности тонкой кишки, в частности мембранное пищеварение,

сопровождается присутствием ферментов на поверхности щеточной каймы энтероцитов, которые осуществляют гидролитические функции на мембране микроворсинок [1]. Мембранный гидролиз является функцией энтероцитов, детерминирована на молекулярном уровне и зависит от совокупности фермент-мембранных комплексов. Работами А.М. Уголева (1972) показано, что щеточная кайма представляет собой многофункциональную структу-

ру, включающую микроворсинки и фермент-мембранные комплексы, и выполняет роль специального бактериального фильтра. Ультрапористость структуры щеточной каймы, фермент-мембранные комплексы и гликокаликс имеют большое физиологическое значение в процессе многослойной адсорбции, гидролиза, а главное, все стадии гидролиза и начальные этапы транспорта нутриентов протекают в стерильных условиях, что является важной функциональной характеристикой мембранного пищеварения.

Заболевания кишечника, сопровождающиеся снижением кинетической активности или отсутствием энтеральных ферментов, включают целиакию и другие ферментопатии. Такая патология характеризуется рецидивирующим течением, хроническим иммунным воспалением пищеварительного тракта, развитием атрофического процесса слизистой оболочки (СО) и дисбиотическими расстройствами [2]. Несостоятельность кишечных пептидаз обеспечивает резистентность пептидов к кишечному протеолиту, ослабление межклеточных контактов, что способствует нарушению проницаемости мембраны и проникновению нерасщепленных пептидов в собственную пластинку СО тонкой кишки. Развитие синдрома мальдигестии и накопление негидролизированных субстратов в зоне щеточной каймы является условием и предрасполагающим фактором возникновения дисбиотических нарушений, проявляющихся дефицитом симбиотной флоры и повышенным ростом различной условно-патогенной флоры (УПФ). Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке вызывает дезинтеграцию энтероцитов, оказывает прямое повреждающее воздействие микробных токсинов на структуру и активность мембранных ферментов щеточной каймы, а снижение ферментативной активности приводит к вторичному нарушению мембранного пищеварения [3].

Велико значение микрoэкологической системы: нормальная микрофлора кишечника участвует в сдерживании роста и размножения условно-патогенных микроорганизмов и обладает универсальным иммуномодулирующим эффектом. Бифидо- и лактобактерии отличаются антагонистической активностью в отношении патогенных бактерий, регулируют количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, замедляют рост и размножение в нем патогенных и условно-патогенных микробов. Дисбиотические расстройства служат механизмом возникновения разнообразных патологических процессов и являются общим звеном в патогенезе различных гастроэнтерологических заболеваний, приводящих к дестабилизации гомеостаза и развитию метаболических нарушений [2–4].

ВТОРИЧНЫЙ ДИСБИОЗ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ

Классическим примером хронического детерминированного кишечного расстройства принято считать целиакию – аутоиммунное заболевание с повреждением СО тонкой кишки на уровне щеточной каймы [4–6]. Это наследственная патология, при которой происходит нарушение мембранного гидролиза белка злаков, накопление

нерасщепленных субстратов и развитие дисбиотических нарушений макроорганизма.

Основными факторами при целиакии, способствующими развитию дисбиоза, является поступление в тонкую кишку негидролизированных субстратов в результате неполного гидролиза белка клейковины, вызывающих изменения моторной и секреторной функций различных отделов пищеварительного тракта. Основная роль в формировании дисбиотических расстройств при целиакии принадлежит нарушению симбиотического равновесия (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов) между размножающейся УПФ и защитными факторами макроорганизма [3, 7]. На формирование равновесия микробиоценоза проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта влияет морфо-функциональное состояние тонкой кишки и иммунокомпетентных образований, ассоциированных с СО кишечника. Условно-патогенные бактерии, колонизирующие СО кишечника, вызывают нарушение всасывания углеводов, жирных кислот, аминокислот, азота, витаминов, конкурируют с микроорганизмами полезной флоры за участие в ферментации и усвоении питательных веществ, поступающих с пищей. Продукты метаболизма, такие как индол, скатол, сероводород, токсины, продуцируемые условно-патогенными бактериями, усугубляют симптомы интоксикации, подавляют регенерацию СО, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома [8, 9]. Основным в терапии целиакии является пожизненное исключение продуктов, содержащих глютен. В случае соблюдения патогенетических диетических рекомендаций в клиническом течении болезни происходит постепенное исчезновение клинических проявлений болезни и функциональное восстановление энтероцитов. В случае соблюдения патогенетических диетических рекомендаций в клиническом течении целиакии происходит уменьшение и исчезновение клинических проявлений болезни на фоне функционального восстановления энтероцитов щеточной каймы, ремиссии. Однако, несмотря на строгое соблюдение элиминационной диеты, у части пациентов возникают СРК-подобные симптомы, такие как вздутие, нарушение консистенции стула, причиной которых может быть нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [3, 10–14]. Дисбиотические расстройства играют определенную роль в патогенезе появления СРК-подобной симптоматики и осложняют течение целиакии, что требует использования антибактериальных препаратов. Аргументом в пользу дисбиоза является то, что использование антибактериальных препаратов при лечении целиакии часто бывает эффективным.

Однако наличие побочных эффектов при использовании системных антибактериальных препаратов ограничивает их применение. В связи с этим поиск путей коррекции кишечной микрофлоры, как и изучение различных подходов к поддержанию микрoэкологии кишечника в состоянии физиологического равновесия у больных целиакией, является актуальным для медицинской науки [10, 14].

Одним из патогенетически обоснованных методов лечения целиакии является использование препарата с низкой всасываемостью, высокой антибактериальной активностью – рифаксимины [15–20].

Рифаксимин относится к агонистам специфического человеческого прегнан-Х-рецептора, который необратимо связывает бета-субъединицей фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и ингибирует синтез РНК и белков бактерий. Клинические исследования использования при целиакии доказали положительное влияние рифаксимины, направленного на коррекцию нарушенного кишечного микробиоценоза [19, 21]. Учитывая высокую антибактериальную активность рифаксимины, свойства антигенной стимуляции при генетически обусловленных дефектах в иммунорегуляции СО пищеварительного тракта, приводим *клинический случай* применения данного препарата у пациентки с целиакией [16, 18, 19].

На приеме пациентка Я. 45 лет, библиотечкарь. Обратилась за консультацией гастроэнтеролога в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в ноябре 2013 г. с жалобами на периодическое вздутие, урчание живота и послабление стула в течение 2 лет на фоне соблюдения строгой безглютеновой диеты (БГД). Из анамнеза известно, что с 1996 г. пациентку беспокоила диарея, в связи с чем неоднократно проводилось обследование у инфекциониста и гастроэнтеролога. Инфекционная патология была исключена, по данным УЗДГ брюшной аорты и ее ветвей выявлен гемодинамически значимый стеноз чревного ствола до 70%, по поводу которого в 1997 г. проведено оперативное лечение (декомпрессия чревного ствола). Однако после лечения симптомы кишечной диспепсии сохранялись, пациентка отметила снижение массы тела на 6 кг за 3 месяца, боли в области костей предплечий. По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение ЩФ до 400 МЕ/л и снижение уровня витамина Д до 15 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), соответствующее умеренной степени гиповитаминоза. По результатам денситометрии выявлена недостаточность минеральной плотности костной ткани лучевой кости на 34% от возрастной нормы костей предплечий и кистей рук, что и было расценено как вторичный остеопороз на фоне синдрома мальабсорбции [22].

В связи с сохраняющейся кишечной симптоматикой с признаками системных нарушений диагностический путь обследования был направлен на скрининг генетической патологии органов пищеварения – целиакии. По совокупности данных клинической картины и результатов гистологического исследования биоптатов залуковичного отдела СО двенадцатиперстной кишки (1-я стадия, лимфоцитарная инфильтрация), генетического тестирования (HLA-DQ2 и HLA-DQ8) в 2001 г. пациентке установлен диагноз целиакии, осложненной остеопорозом и вторичным дефицитом витамина Д, что послужило поводом инициации патогенетической диетотерапии в комбинации с препаратами кальция и витамина Д [2, 7, 23]. На фоне терапии пациентка отмечала уменьшение частоты диареи, появление оформленного стула, по результатам контрольной денситометрии в 2002 г. выявлено частичное купирование дефицита минеральной плотности костей до 24% от возрастной нормы на фоне нормализации уровня витамина Д в крови.

Однако с весны 2011 г. отметила появление симптомов кишечной диспепсии. В рамках обследования прово-

дился поиск ферментативной недостаточности поджелудочной железы (эластаза выше 250 ед, биохимические маркеры в пределах референсных значений), нарушений билиарной системы (УЗИ органов брюшной полости: признаки перегиба в области дна желчного пузыря без изменения его функции), органической патологии толстой кишки (фиброколоноскопия – признаки умеренного катарального колита, гистологически без признаков атрофии и нозологической принадлежности). При исследовании кала выявлены признаки колитического синдрома и дисбиоза 1-й степени. Проводилась терапия препаратами пробиотического ряда с кратковременным положительным эффектом в виде непродолжительного купирования диарейного синдрома и тенденции к увеличению представителей нормальной микрофлоры толстой кишки. Однако признаки повышенного газообразования сохранялись в течение всего периода лечения, что явилось поводом ограничений в объеме питания и исключения ряда продуктов.

При объективном обследовании – пониженного питания, рост 170, вес 46,7 кг, ИМТ 16,2 кг/см², нарушение осанки, кожные покровы обычной окраски, чистые, сухие. Границы сердца в норме, тоны сердца ритмичные, аускультативные признаки пролапса митрального клапана, звучные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык обложен налетом белого цвета по всей поверхности. Живот мягкий, безболезненный, вздут. Край печени не выступает из-под реберной дуги, не пальпируется. Размеры печени по Курлову 10 * 9 * 7 см. Пузырные симптомы отрицательные.

Для оценки динамики атрофических изменений СО на фоне БГД выполнена контрольная эзофагогастродуоденоскопия с гистоморфологическим исследованием биоптатов, результаты которого подтвердили ремиссию основного заболевания с восстановлением ультраструктуры кишечной стенки. Таким образом, в виде основной причины клинической симптоматики рассматривалось наличие дисбиоза 3-й степени вследствие длительного соблюдения БГД на фоне дефицита пищевых волокон [10, 12, 24, 25]. Учитывая, что предыдущая диагностика дисбиоза основывалась на посевах кала, позволяющих оценить лишь микрофлору дистальных отделов толстой кишки, рекомендовано проведение полимеразной цепной реакции фекалий в режиме реального времени, обладающей большей диагностической точностью и чувствительностью. По полученным данным, у пациентки определялась 3-я степень дисбиотических нарушений, характеризующаяся выраженным дефицитом бифидобактерий, лактобацилл, дисбалансом в количестве и качестве кишечных палочек (увеличение лактозонегативных вариантов), сопровождающаяся ростом транзитной микрофлоры – плазмокоагулирующих стафилококков.

С учетом представленных данных, диагноз был модифицирован:

Осн.: «Целиакия, типичный вариант. DQ2/DQ8 – позитивная форма».

Соп.: «Дисфункциональное расстройство желчного пузыря. Аномалия желчного пузыря».

Осложнения: «Дисбиоз кишечника 3-й степени. Синдром нарушенного всасывания. Белково-калорийная недостаточность 2-й степени. Вторичный остеопороз».

Терапией выбора дисбиоза кишечника в данном случае явился рифаксимин – кишечный антибиотик с широким спектром действия (Грам(+)-, Грам(-)-анаэробная и аэробная флора), обладающий низким риском развития осложнений и бактериальной устойчивости. Режим дозирования и длительность приема выбраны согласно официальной инструкции: 200 мг по 2 таблетки х 2 раза – 7 дней. Для восполнения нормальной микрофлоры в схему лечения включен препарат пробиотического ряда Энтерол по 1 капсуле 2 раза в день – 14 дней. После окончания курса терапии пациентка отметила положительный клинический ответ, что сопровождалось исчезновением избыточного количества УПФ и тенденцией к росту представителей нормальной флоры по результатам контрольного исследования кала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под маской целиакии в клиническом течении скрываются и СРК-подобные симптомы, причиной которых являются дисбиотические расстройства. Следует отметить, что нарушение состава микрофлоры кишечника носит как первичный характер, так и возникает вследствие дефицита пищевых волокон в рационе на фоне длительного соблюдения БГД. Данный клинический пример иллюстрирует успешное и безопасное применение рифаксимины у больной целиакией, осложненной вторичным дисбиозом с дефицитом лакто- и бифидофлоры и ростом УПФ, что позволяет использовать его для коррекции дисбиотических нарушений.



Поступила / Received 02.09.2019
Отрецензирована / Review 16.09.2019
Принята в печать / Accepted 19.09.2019

Список литературы

- Sahoo S., Thiele I. Predicting the impact of diet and enzymopathies on human small intestinal epithelial cells. *Hum Mol Genet.* 2013;22(13):2705–2722. doi:10.1093/hmg/ddt119.
- Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Крумс Л.М., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ревнова М.О., Мухина Ю.Г., Щербаков П.Л., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Хомерики С.Г., Ротин Д.Л., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухликова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джулай Г.С., Тетраушвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Сайфутдинов Р.Г., Ливзан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017;89(3):94–107. doi:10.17116/terarkh.201789394-107.
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Комличенко Е.В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(01):8–30. Режим доступа: <http://www.nogr.org/index.php/2017r/01-137>.
- Лазебник Л.Б., Немцов В.И., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Осипенко М.Ф., Радченко П.Г., Селиверстов П.В., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С., Карпов А.А., Федоров Е.Д. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(5):4–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-tseliakii-vzroslykh>.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac disease. 2016. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease>.
- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. *Медицинский совет.* 2016;(14):88–95. doi:10.21518/2079-701X-2016-14-88-95.
- Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M. High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Celiac Patients With Persistence of Gastrointestinal Symptoms After Gluten Withdrawal. *American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(4):839–843. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x.
- Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.* 2019. pii: nmz080. doi:10.1093/advances/nmz080.
- Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):150–162. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
- Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A., Lahr B.D., Wu T.-T., Murray J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–1420. doi:10.1038/ajg.2010.10.
- Krauss N., Schuppert D. RETRACTED: Monitoring Nonresponsive Patients Who Have Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2006;16(2):317–327. doi:10.1016/j.giec.2006.03.005.
- Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223–231. doi:10.1177/20406622313496126.
- Экспериментальная и клиническая фармакология селективного кишечного антибиотика рифаксимины. Редакционная статья. *Педиатрическая фармакология.* 2008;(5):120–128. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/868/0>.
- Белоус С.С., Халиф И.Л., Головенко О.В. Роль рифаксимины в коррекции СРК-подобной симптоматики у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(3):63–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rifaksimina-v-korreksii-srk-podobnoy-simptomatiki-u>
- patients-s-vospalitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika.
- Shayto R.H., Mrad R.A., Ala I. Sharara Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6638–6651. doi:10.3748/wjg.v22.i29.6638.
- Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2019;(31):434–450. doi:10.1097/MEG.0000000000001311.
- Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:604–616. doi:10.1111/apt.13928.
- Wang H., Braun C., Enck P. Effects of Rifaximin on Central Responses to Social Stressa Pilot Experiment. *Neurotherapeutics.* 2018;(15):807–818. doi:10.1007/s13311-018-0627-2.
- Chang M.S., Green Peter H.R. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012;5(1):31–36. doi:10.1177/1756283X11422264.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.Б., Алексеева Л.И., Бирыкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древалъ А.В., Загорючий Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392–426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Генетические маркеры целиакии: современные представления. *Педиатр.* 2014;5(2):19–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-tseliakii-sovremennye-predstavleniya>.
- Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900–6923. doi:10.3390/nu7085314.
- Emilsson L., Semrad C.E. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiac Risk Factors: Going Gluten-Free, for Better or Worse? *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2215–2216. doi:10.1007/s10620-017-4649-0.

References

- Sahoo S., Thiele I. Predicting the impact of diet and enzymopathies on human small intestinal epithelial cells. *Hum Mol Genet.* 2013;22(13):2705–2722. doi:10.1093/hmg/ddt119.
- Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Mayev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Krums L.M., Belmer S.V., Borovik T.E., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kornienko E.A., Khavkin A.I., Potapov A.S., Revnova M.O., Mukhina Yu.G., Shcherbakov P.L., Fedorov E.D., Belousova E.A., Khalif I.L., Khomeriki S.G., Rotin D.L., Vorobyova N.G., Pivnik A.V., Gudkova R.B., Chernin V.V., Vokhmyanina N.V., Pukhlikova T.V., Degtyarev D.A., Damulin I.V., Mkrtumyan A.M., Dzhulay G.S., Tetruashvili N.K., Baranovsky A.Yu., Nazarenko L.I., Kharitonov A.G., Lorranskaya I.D., Sayfutdinov R.G., Livzan M.A., Abramov D.A., Osipenko M.F., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Efremov L.I. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2017;89(3):94–107. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789394-107.
- Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Avalueva E.B., Suvorova M.A., Komlichenko E.V. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2017;(1):8–30. (In Russ.) Available at: <http://www.nogr.org/index.php/2017r/01-137>.
- Lazebnik L.B., Nemtsov V.I., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Osipenko M.F., Radchenko P.G., Seliverstov P.V., Solovyova E.A., Shabanova A.A., Zhuravleva M.S., Karpov A.A., Fedorov E.D. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult celiac disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2015;(5):4–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-tseliakii-vzroslykh>.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac disease. 2016. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceciac-disease>.
- Ardatskaya M.D. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. Modern diagnostic methods and approaches to medical correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(14):88–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-88-95.
- Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M. High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Celiac Patients With Persistence of Gastrointestinal Symptoms After Gluten Withdrawal. *American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(4):839–843. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x.
- Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.* 2019. pii: nm2080. doi: 10.1093/advances/nm2080.
- Schumann M., Siegmund B., Schulze J.D., Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):150–162. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
- Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A., Lahr B.D., Wu T.-T., Murray J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–1420. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
- Krauss N., Schuppan D. RETRACTED: Monitoring Nonresponsive Patients Who Have Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2006;16(2):317–327. doi: 10.1016/j.giec.2006.03.005.
- Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223–231. doi: 10.1177/2040622313496126.
- Experimental and clinical pharmacology of rifaximin selective enteric antibiotic. Editorial a. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2008;(5):120–128. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/868/0>.
- Belous S.S., Khalif I.L., Golovenko O.V. Role of rifaximin in the correction of IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2013;(3):63–68. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rifaksimina-v-korreksii-srk-podobnoy-simptomatiki-u-patsientov-s-vospalitelnymi-zabolevaniyami-kishechnika>.
- Shayto R.H., Mrad R.A., Ala I. Sharara Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.
- Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2019;(31):434–450. doi: 10.1097/MEG.0000000000001311.
- Gatta L., Scarpinato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;(45):604–616. doi:10.1111/apt.13928.
- Wang H., Braun C., Enck P. Effects of Rifaximin on Central Responses to Social Stressa Pilot Experiment. *Neurotherapeutics.* 2018;(15):807–818. doi: 10.1007/s13311-018-0627-2.
- Chang M.S., Green Peter H.R. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012;(5):31–36. doi:10.1177/1756283X11422264.
- Meľnichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., Grebennikova T.A., Dzeranova L.K., Dreval A.V., Zagorodniy N.V., Il'yin A.V., Kryukova I.V., Lesnyak O.M., Mamedova E.O., Nikitinskaya O.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S., Skripnikova I.A., Tarbaeva N.V., Farba L.Y., Tsoriev T.T., Chernova T.O., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Dedov I.I. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy ehndokrinologii = Problems of endocrinology.* 2017;63(6):392–426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Zakharova I.N., Borovik T.E., Roslavtseva E.A., Kasatkina E.N., Dmitrieva Y.A. Genetic markers of celiac disease: modern concepts of pediatric. *Pediatr = Pediatrician.* 2014;5(2):19–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-tseliakii-sovremennye-predstavleniya>.
- Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900–6923. doi: 10.3390/nu7085314.
- Emilsson L., Semrad C.E. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiac Risk Factors: Going Gluten-Free, for Better or Worse? *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2215–2216. doi: 10.1007/s10620-017-4649-0.

Информация об авторах:

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Scopus ID: 24081182800; e-mail: oreshkol@yandex.ru

Семенова Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Scopus ID: 56677811200; e-mail: kynardy@yandex.ru

Information about the authors:

Ludmila S. Oreshko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia; Scopus ID: 24081182800; e-mail: oreshkol@yandex.ru

Elena A. Semenova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia; Scopus ID: 56677811200; e-mail: kynardy@yandex.ru