

Акне как внекишечное проявление целиакии. Подходы к терапии

С.С. Леденцова^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9897-5989, e-mail: led23@mail.ru

Н.И. Гуляев², ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

С.И. Ситкин^{3,4}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

П.В. Селиверстов^{3✉}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

¹ Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, корп. 1

² 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, п. Новый, д. 1

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Сегодня внимание исследователей привлекает рост заболеваемости целиакией. Для своевременной диагностики заболевания и определения новых групп риска актуальной задачей является изучение ее внекишечных проявлений. Препаратами первого выбора лечения акне средней и тяжелой степени тяжести являются системные ретиноиды, обладающие гепатотоксическим эффектом, и антибиотики, влияющие на кишечную микрофлору. Для профилактики развития осложнений необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в т. ч. с препаратами, обладающими протективным действием на кишечную микрофлору и печень.

Цель. Изучить влияние псиллиума на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином и доксициклином у пациентов с акне средней степени тяжести с целиакией.

Материал и методы. Обследовано 65 больных целиакией с акне средней степени тяжести. Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я – прием антибиотика (доксициклин) и 2-я – прием системного ретиноида (изотретиноин). Далее каждая группа была распределена на две подгруппы А и Б в зависимости от приема псиллиума. Срок наблюдения составил 8 и 24 нед. соответственно. Все пациенты получали адъювантную наружную терапию. В группах было проведено общеклиническое обследование до лечения, через 2 мес. и после окончания терапии.

Результаты. В подгруппе 1Б (с псиллиумом) на фоне лечения антибиотиком значительных нарушений кишечного микробиоценоза не наблюдалось, в отличие от подгруппы 1А, где проявления дисбиоза усилились. В подгруппе 2А без применения псиллиума отмечалось нарушение углеводного и липидного обмена на фоне лечения изотретиноином, чего не было отмечено у пациентов подгруппы 2Б.

Заключение. Пациенты обеих подгрупп, которые в дополнение к лечению антибиотиком и системным ретиноидом получали псиллиум, после лечения показали лучшие результаты в отношении состояния кожи, показателей общего здоровья и качества жизни.

Ключевые слова: целиакия, внекишечные проявления целиакии, акне, частота встречаемости целиакии у пациентов с акне, профилактика осложнений, псиллиум

Благодарности. Авторы благодарят всех специалистов, принявших участие в работе социального проекта «Победим акне вместе».

Для цитирования: Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Акне как внекишечное проявление целиакии. Подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(21):126–135. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-126-135.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acne as a common extraintestinal manifestation of celiac disease. Treatment approaches

Svetlana S. Ledentsova^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9897-5989, e-mail: led23@mail.ru

Nikolay I. Gulyaev², ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

Stanislav I. Sitkin^{3,4}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov^{3✉}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

¹ City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopina St., St Petersburg, 194021, Russia

² Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy, g/o Krasnogorsk, Moscow region, 143420, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

⁵ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. At present, global prevalence of celiac disease attracts increasingly greater attention of researchers. The study of its extraintestinal manifestations is a crucial task for early and timely diagnosis of the disease, as well as the identification of new risk groups. To date, there are only isolated publications concerning the study of celiac disease incidence in patients with acne.

This topic is of particular interest since systemic retinoids with a hepatotoxic effect and antibiotics significantly affecting the intestinal microflora are the first-line drugs in the treatment of moderate and severe acne. Undoubtedly, these side effects influence on the course of acne in celiac patients. So, to prevent the complications of the treatment, it is necessary to search, develop and introduce into practice safe combinations, including drugs having a protective effect both for the intestinal microflora and for the liver. It is known that psyllium (Plantago ovata seed shells/Ispaghula husks) have similar effects.

Objective. To study the effect of psyllium on the tolerability and effectiveness of systemic therapy with isotretinoin and doxycycline in patients with moderate acne with celiac disease.

Material and methods. We examined 65 patients with celiac disease suffering from moderate acne, who were randomized into two groups – group 1 (taking an antibiotic – doxycycline) and group 2 (taking a systemic retinoid – isotretinoin), then each group was divided into two subgroups A and B, depending on the prebiotic intake (powder of oval plantain seeds shells Plantago ovata Forssk (psyllium)). The patients were followed up for 8 and 24 weeks, respectively. All patients received adjuvant topical therapy. In each group, a medical check-up was done before treatment, 2 months after the onset and then after the treatment completion.

Conclusion. Patients in both subgroups who received psyllium in addition to antibiotics and systemic retinoids treatment showed better results after treatment in terms of skin condition, overall health and quality of life.

Keywords: celiac disease, extraintestinal manifestations of celiac disease, acne, incidence of celiac disease in patients with acne, prevention of complications, psyllium

Acknowledgments. The authors would like to thank all the specialists who took part in Let's Kill Acne Together social project activities.

For citation: Ledentsova S.S., Gulyaev N.I., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Acne as a common extraintestinal manifestation of celiac disease. treatment approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):126–135. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-126-135.

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

ВВЕДЕНИЕ

Большой интерес исследователей привлекает растущая во всем мире заболеваемость целиакией [1, 2]. Для ранней и своевременной диагностики заболевания, а также определения новых групп риска актуальной задачей является изучение ее внекишечных проявлений [3–5]. На сегодняшний день существуют единичные зарубежные публикации, посвященные изучению частоты встречаемости целиакии среди пациентов с акне [6, 7]. В доступной литературе подобных исследований по выявлению частоты целиакии среди пациентов с акне в Российской Федерации нами не обнаружено.

Особый интерес эта тема представляет с учетом того, что препаратами первого выбора лечения средней и тяжелой степени тяжести акне являются системные ретиноиды и антибиотики¹ [8, 9].

Как известно, системные ретиноиды оказывают выраженный гепатотоксический эффект, нарушают липидный и углеводный обмены², а антибиотики существенно влияют на микрофлору кишечника [10–12]. Подобные нежелательные явления, несомненно, отражаются на течении акне у пациентов с целиакией, что необходимо учитывать при применении этих групп препаратов в стандартных схемах терапии основного заболевания. Следовательно, для профилактики развития осложнений терапии необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в т. ч. с препаратами, обладающими протективным действием как для микрофлоры кишечника, так и для печени.

Подобными эффектами обладает псиллиум – порошок оболочек семян подорожника овального (Plantago

ovata Forssk, Ispaghula husks, Мукофальк, Mucofalk)³. Известно, что это пищевое волокно может модифицировать углеводный обмен путем изменения транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке, замедляя всасывание простых углеводов, стимулируя гликолиз и изменяя инкрецию инсулина и интестинальных гормонов. Подобные эффекты крайне важны для пациентов с акне, которым в настоящее время активно рекомендуется диета с низким гликемическим индексом [13]. Особенно это становится актуальным на фоне терапии системными ретиноидами, способными нарушать углеводный обмен, вплоть до дебюта сахарного диабета первого типа. Другим метаболическим осложнением системной терапии ретиноидами является гипертриглицеридемия, частота возникновения которой фактически может достигать 20% случаев [14]. Известно, что ген Apo C-III может служить мишенью для ретиноидов, действующих с помощью ретиноидного X-рецептора, повышенная экспрессия которого способствует гипертриглицеридемии и атерогенному профилю липопротеинов, наблюдаемому после терапии ретиноидами [15].

Гиполипидемическое действие псиллиума было показано в 8 рандомизированных контролируемых исследованиях с явным улучшением липидного профиля больных [16]. При его приеме происходит усиление бактерицидного действия желчи. Также он играет роль матрикса для ферментов поджелудочной железы, что способствует улучшению пищеварения [17].

При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в т. ч. обволакивающее и противовоспалительное цитопротективное действие на слизистую кишечника. Известно, что быстроферментируемая фракция псиллиума замедляет постпрандиальную эвакуа-

¹ Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология-2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. Режим доступа: https://cnikivi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.

² Инструкция по применению лекарственного препарата Акнекутан для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/acnecutan_21711.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата Мукофальк для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/mucofalk_19050.

ацию из желудка и обладает выраженными пребиотическими свойствами [17]. Происходит стимуляция роста бифидо- и лактобактерий, образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки [18, 19].

Таким образом, многообразие доказанных эффектов мукофалька позволяет применять его в качестве многоцелевой монотерапии, что дает возможность использования системных эффектов одного лекарственного препарата с целью одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем [20].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования стало изучение влияния псиллиума на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноном и доксициклином у пациентов с акне средней степени тяжести с целиакией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведен скрининг [21] на целиакию у больных, обратившихся с 2016 по 2019 г. в СПбГБУЗ «Поликлиника №76» г. Санкт-Петербурга с диагнозом «акне». Все пациенты были информированы и дали свое согласие на участие в исследовании. Критериями включения в данное исследование были: жители Санкт-Петербурга, возраст от 18 лет и старше, имеющие акне различной степени тяжести, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Изначально было обследовано 968 больных, всем определяли уровень антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) классов А и G как рекомендованные для скрининга [22, 23]. По результатам первичного проведенного обследования у 4,24% пациентов был обнаружен повышенный уровень антител к tTG. Далее для подтверждения диагноза больные были направлены к гастроэнтерологу. По результатам дополнительного обследования, в т. ч. и генетического анализа с определением гетеродимеров HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 [24], окончательно диагноз целиакии подтвердился у 3,92%.

Большинство пациентов с впервые выявленной целиакией имели акне средней степени тяжести. У них регистрировались: низкая обеспеченность витамином D (недостаточность у 47,7%, дефицит у 33,8% пациентов), анемия у 18,4%, аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза у 26,3%, дислипидемия у 23,7%, атопический дерматит у 23,7%. После года соблюдения безглютеновой диеты и констатации факта ремиссии целиакии гастроэнтерологом по всем клинико-лабораторным показателям наблюдалась положительная динамика. В то же время улучшение течения акне наблюдалось только у 17,4% пациентов, остальные 82,6% сохраняли среднюю степень тяжести и продолжали нуждаться в системной терапии. Далее был произведен подбор 46 пациентов, соответствующих критериям отбора и сопоставимых по всем показателям с обнаруженными во время скрининга больными, для проведения второго этапа исследования.

На втором этапе исследования проводилось наблюдение за больными целиакией с акне средней степени

тяжести в динамике на фоне различных видов терапии акне. У всех наблюдаемых пациентов проводилось предварительное клинико-лабораторное исследование.

Окончательно в исследование было включено 65 пациентов с целиакией в стадии ремиссии, имевших среднюю степень тяжести акне, из них 40 женщин (61,5%) и 25 мужчин (38,5%). Все пациенты были сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных составил $21,39 \pm 0,27$ года ($21,36 \pm 0,32$ года у женщин, $21,44 \pm 0,47$ года у мужчин). У 48 (73,85%) обследуемых больных при опросе был выявлен наследственный фактор, пациенты отмечали наличие у ближайших родственников акне у 67,69% и целиакии у 10,77%. С момента постановки диагноза пациенты соблюдали безглютеновую диету (БГД) около одного года.

Для оценки ремиссии заболевания всем обследуемым были определены иммунологические маркеры заболевания – антитела к трансглутаминазе (anti-tTG) (IgA и IgG), которые у всех пациентов не превышали референсных значений. Таким образом, все они находились в клинико-иммунологической ремиссии по целиакии.

Для исключения анемического синдрома были выполнены основные показатели клинического анализа крови и определен уровень ферритина, который оказался в пределах нормальных значений.

Далее были проанализированы биохимические показатели, исходные результаты которых соответствовали нормальным значениям, за исключением показателей липидного профиля, несмотря на состояние ремиссии по целиакии. Гипертриглицеридемия была выявлена у 6 из 65 больных (9,23%), гиперхолестеринемия – у 3 из 65 (4,62%), повышение ЛПНП – у 4 из 65 больных (6,15%).

Всем пациентам были выполнены биохимический и бактериологический анализы кала. При оценке показателей биохимического анализа отмечалось сниженное абсолютное содержание уксусной кислоты (C2) $4,58 \pm 0,08$ мг/г, что характерно для нарушения липидного обмена и повышенной утилизации сахаров и аминокислот. Было отмечено увеличение абсолютного содержания пропионовой кислоты (C3) $2,48 \pm 0,05$ мг/г, что характерно для гиперколонизации анаэробной микрофлоры с преобладающим пропионовокислым брожением при избытке соответствующих субстратов, вызванном недостаточностью переваривания в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

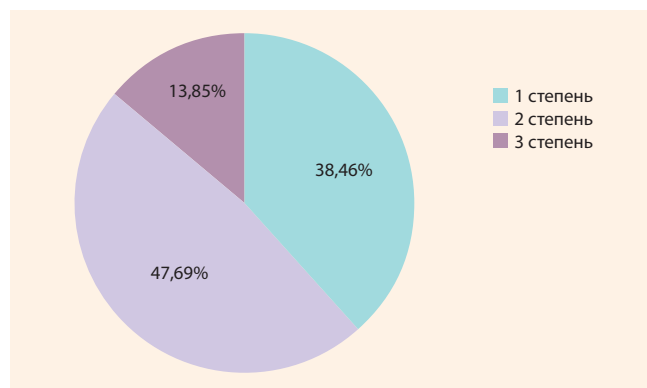
Также отмечалось снижение абсолютного содержания масляной кислоты (C4), что встречается при угнетении основных продуцентов этого вещества, в т. ч. из-за дефицита в рационе питания пищевых волокон, преобладания в нем легкосбраживаемых, простых углеводов, что характерно для БГД. Кроме того, в анализе отмечалось снижение изокилот, характерное для сниженной протеолитической активности анаэробной микрофлоры, ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ.

Бактериологическое исследование кала на дисбиоз проводилось у пациентов с целью выявления качественных и количественных нарушений состава микрофлоры кишечника, а также патогенной флоры. Для оценки степе-

ни дисбиоза нами использовался отраслевой стандарт «Дисбактериоз кишечника»⁴. Было установлено, что у всех пациентов исходно наблюдались изменения кишечного микробиоценоза: дисбиоз 2-й степени у 31 пациента (47,69%), дисбиоз 1-й степени – у 25 (38,46%), дисбиоз 3-й степени – у 9 (13,85%). Проявления дисбиоза 4-й степени обнаружены не были (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Нарушение кишечного микробиоценоза у пациентов с целиакией со средней степенью тяжести акне до начала лечения (n = 65)

● **Figure 1.** Intestinal microbiocenosis disorder in celiac patients with moderate acne, before treatment (n = 65)



Далее были оценены показатели качества жизни у пациентов с целиакией, страдающих акне средней степени тяжести, с использованием шкалы SF-36⁵. Анализ результатов анкетирования показал, что оба компонента здоровья нарушались достаточно выражено с преобладанием отклонений по показателям физического компонента здоровья над психологическим. В то же время среди компонентов физического здоровья самые большие отклонения от нормы были обнаружены в показателях «Общее состояние здоровья» (GH) – $39,53 \pm 0,98$ и «Интенсивность боли» (BP) – $40,85 \pm 0,94$.

⁴ Приказ Минздрава России от 9 июня 2003 г. №231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/base/61570>.

⁵ Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Режим доступа: <https://docplayer.ru/26066366-Instrukciya-po-obrabotke-dannyh-poluchennyh-s-pomoshchyu-oprosnika-sf-36.html>.

Что касается показателей психологического компонента здоровья, то более всего страдал показатель «Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием» (RE) – $38,49 \pm 2,19$, далее примерно в равных диапазонах цифр следовали показатели «Психическое здоровье» (MH) – $45,36 \pm 1,09$, «Социальное функционирование» (SF) – $44,12 \pm 1,43$, «Жизненная активность» (VT) – $42,82 \pm 0,88$.

Далее больные распределялись на две группы методом простой рандомизации: первая группа (прием антибиотика – доксициклин) и вторая группа (прием системного ретиноида – изотретиноин), каждая группа была распределена на две подгруппы А и Б в зависимости от приема пребиотика (порошок оболочек семян подорожника овального):

■ **1А-подгруппа** – антибиотик (доксициклин 100 мг/сут 4 нед.) – 16 пациентов (24,62%).

■ **1Б-подгруппа** – антибиотик (доксициклин 100 мг/сут 4 нед.) + порошок оболочек семян подорожника овального по одному пакету в день 8 нед. – 16 пациентов (24,62%).

■ **2А-подгруппа** – системный ретиноид (изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг массы тела перорально с достижением кумулятивной дозировки от 120 до 150 мг/кг массы тела), длительность лечения составляла 24 нед. – 16 пациентов (24,62%).

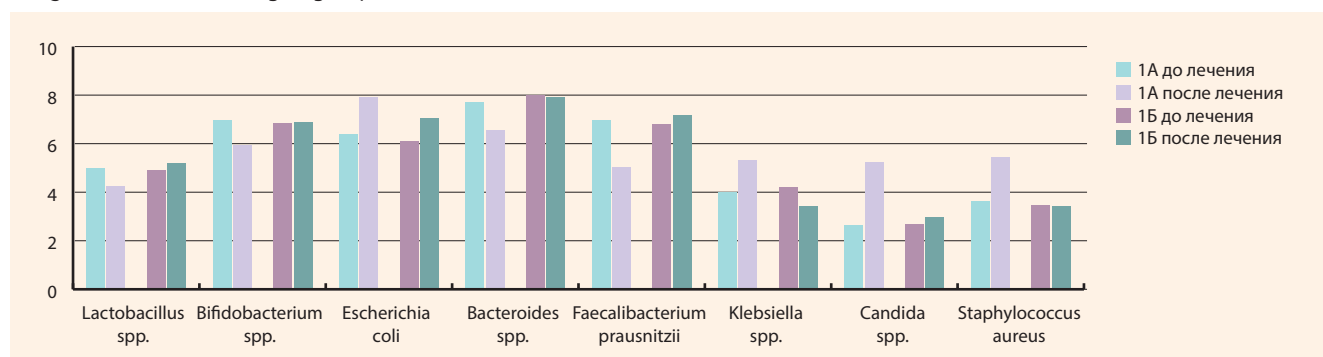
■ **2Б-подгруппа** – системный ретиноид (изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг массы тела перорально с достижением кумулятивной дозировки от 120 до 150 мг/кг массы тела, длительность лечения составляла 24 нед.) + порошок оболочек семян подорожника овального по одному пакету в день 24 нед. – 17 пациентов (26,14%).

Таким образом, в группу лиц, получающих антибиотик, было включено 32 пациента с целиакией в стадии ремиссии и с акне средней степени тяжести. Возраст варьировал от 18 до 27 лет и в среднем составил $21,7 \pm 3,5$ года, из них женщин n = 21 (65,6%), мужчин n = 11 (34,4%). Характеристика бактериологического исследования кала исходно и через 2 мес. лечения на фоне антибактериальной терапии и антибактериальной терапии/псиллиум у больных целиакией с акне представлена на рис. 2.

У пациентов обеих подгрупп до лечения антибиотиком качественный состав микробиоценоза кишечника уже характеризовался снижением количества облигатной

● **Рисунок 2.** Бактериологическое исследование кала в 1-й группе исходно и через 2 мес. лечения

● **Figure 2.** Feces culturing in group 1 at baseline and after 2 months of treatment



микрофлоры (бактероидов, лакто-, бифидобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью) и ростом условно-патогенной микрофлоры (дрожжевых грибов рода *Candida*, стафилококков). После лечения антибиотиком в подгруппе 1А наблюдалась отрицательная динамика степеней дисбиоза с преобладанием 2-й степени у 9 (56,25%) пациентов и 3-й степени у 7 (43,75%), 1-я и 4-я степень не определялась. Что касается микробного пейзажа, наблюдался сдвиг в сторону уменьшения облигатной микрофлоры и роста условно-патогенной.

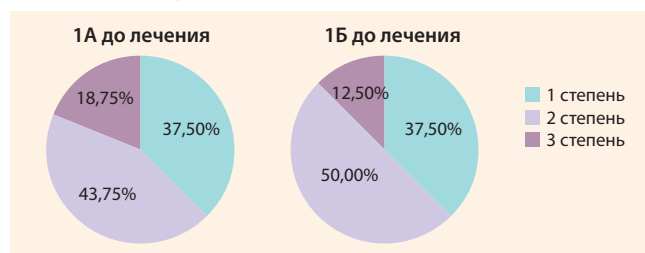
В подгруппе 1Б на фоне комбинированной терапии с псиллиумом не наблюдалось значительных изменений состава микрофлоры в сторону ухудшения – у 5 (31,25%) пациентов наблюдалась 1-я степень тяжести дисбиоза, 2-я степень у 9 (56,25%), 3-я степень у 2 (12,50%) пациентов, 4-я не определялась.

По результатам проведенного обследования в подгруппах 1А и 1Б до лечения антибиотиком было обнаружено нарушение кишечного микробиоценоза, при этом чаще встречался дисбиоз 2-й степени – в подгруппе 1А – 7 (43,75%) человек, в подгруппе 1Б – 8 (50,00%) и 1-й степени 6 (37,50%) и 6 (37,50%) соответственно, 3-я степень встречалась у 3 (18,75%) и 2 (12,50%) пациентов, дисбиоза 4-й степени отмечено не было (рис. 3, 4).

Далее был проанализирован биохимический анализ кала. Характеристика показателей исходно и через 2 мес. лечения на фоне антибактериальной терапии и антибактериальной терапии в сочетании с псиллиумом у больных целиакией с акне представлена на рис. 5.

● **Рисунок 3.** Распределение больных по степени дисбиоза в подгруппах 1А и 1Б до лечения

● **Figure 3.** Distribution of patients according to the degree of dysbiosis in subgroups 1A and 1B before treatment



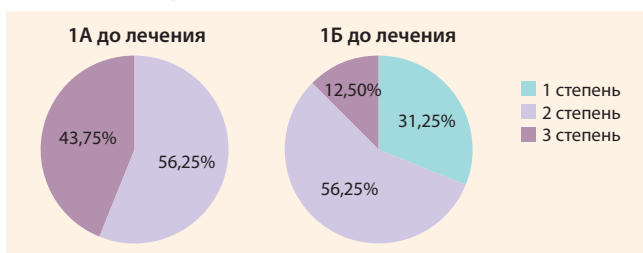
При оценке в динамике результатов биохимического анализа кала в подгруппе 1А отмечалось снижение абсолютного содержания масляной кислоты (C4) за счет снижения бутиратпродуцирующей флоры (*Faecalibacterium prausnitzii*) с обратной ситуацией в подгруппе 1Б с применением пребиотика. Кроме того, в подгруппе 1А отмечалось увеличение изокислот за счет роста *Candida spp.*, *Clostridium difficile*, а также повышение абсолютного содержания пропионовой кислоты (C3), отражающее появление диареи на фоне приема антибиотика. В подгруппе 1Б отмечались обратные тенденции с ростом концентрации метаболитов облигатной микрофлоры.

Что касается группы, получающей изотретиноин, то в исследование было включено 33 пациента с целиакией в стадии ремиссии и с акне средней степени тяжести. Возраст варьировал от 18 до 29 лет и в среднем составил $21,2 \pm 3,1$ года: из них женщин $n = 20$ (60,6%) и мужчин $n = 13$ (39,4%). Результаты проведенного обследования до и через 6 мес. лечения представлены на рис. 6.

По результатам проведенного обследования в подгруппах 2А и 2Б до лечения изотретиноином было установлено нарушение кишечного микробиоценоза в виде: дисбиоза 2-й степени – в подгруппе 2А – 8 (50,0%) человек, в подгруппе 2Б – 8 (47,1%) и 1-й степени 6 (37,5%) и 7 (41,2%) соответственно, 3-я степень встречалась у 2 (12,5%) и 2 (11,7%) пациентов, дисбиоза 4-й степени отмечено не было. У пациентов этих подгрупп до лечения качественный состав микробиоценоза кишечника характеризовался, так же как и в группе 1, снижением количе-

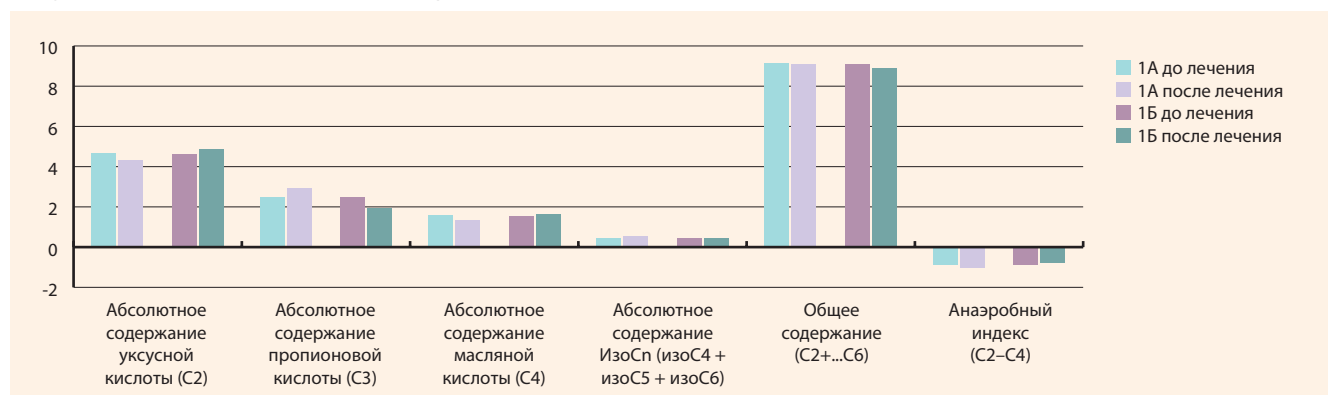
● **Рисунок 4.** Соотношение больных по степени дисбиоза в подгруппах 1А и 1Б через 2 мес. лечения

● **Figure 4.** The patients ratio according to the degree of dysbiosis in subgroups 1A and 1B after 2 months of treatment

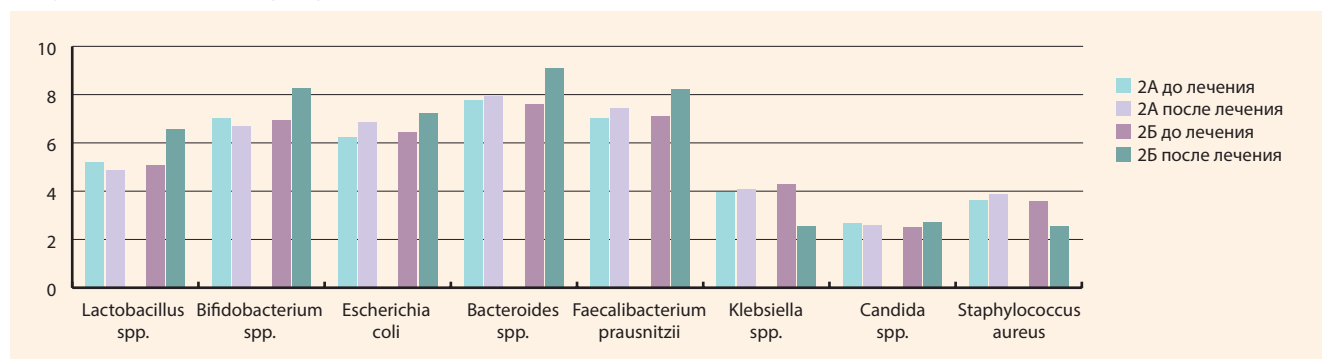


● **Рисунок 5.** Показатели биохимического анализа кала в 1-й группе исходно и через 2 мес. терапии

● **Figure 5.** Feces biochemical analysis in group 1 at baseline and after 2 months of therapy



● **Рисунок 6.** Бактериологическое исследование кала в 2-й группе
 ● **Figure 6.** Feces culturing in group 2



ства облигатной микрофлоры (лакто- и бифидобактерий, бактероидов, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью) и ростом условно-патогенной микрофлоры (дрожжевых грибов рода *Candida*, стафилококков). На фоне терапии изотретиноином в подгруппе 2А после лечения показатели значимо не изменились. Добавление к терапии псиллиума в подгруппе 2Б привело к значимому улучшению (росту, *Faecalibacterium prausnitzii*, бифидо-, лактобактерий) и, соответственно, положительно повлияло на соотношение по степеням тяжести дисбиоза (рис. 7).

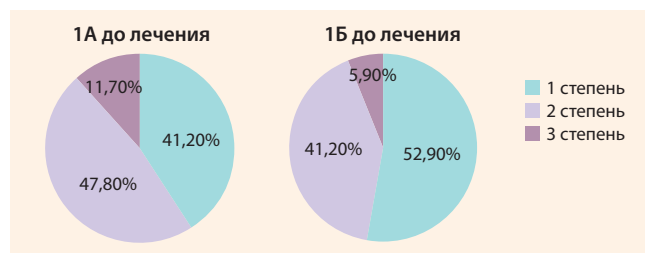
У пациентов, получающих терапию системными ретиноидами, были проанализированы показатели биохимического и клинического анализов крови в динамике (ежемесячно). Обращало на себя внимание значимое повышение

уровня биохимических показателей в подгруппе 2А через 2 мес. лечения: АЛТ ($p = 0,03$), АСТ ($p = 0,01$), глюкозы ($p = 0,04$), общего холестерина ($p = 0,02$), ЛПНП ($p = 0,03$), триглицеридов ($p = 0,02$), однако данные показатели не превышали значений, отвечающих критериям отмены терапии, в связи с чем пациенты продолжили участие в исследовании. Напротив, в подгруппе 2Б эти показатели на протяжении лечения значимо не менялись: АЛТ ($p = 0,09$), АСТ ($p = 0,07$), глюкозы ($p = 0,11$), общего холестерина ($p = 0,06$), ЛПНП ($p = 0,14$), триглицеридов ($p = 0,08$). Таким образом, псиллиум показал положительное влияние на переносимость терапии изотретиноином.

Важным показателем оценки эффективности лечения является оценка качества жизни (рис. 8).

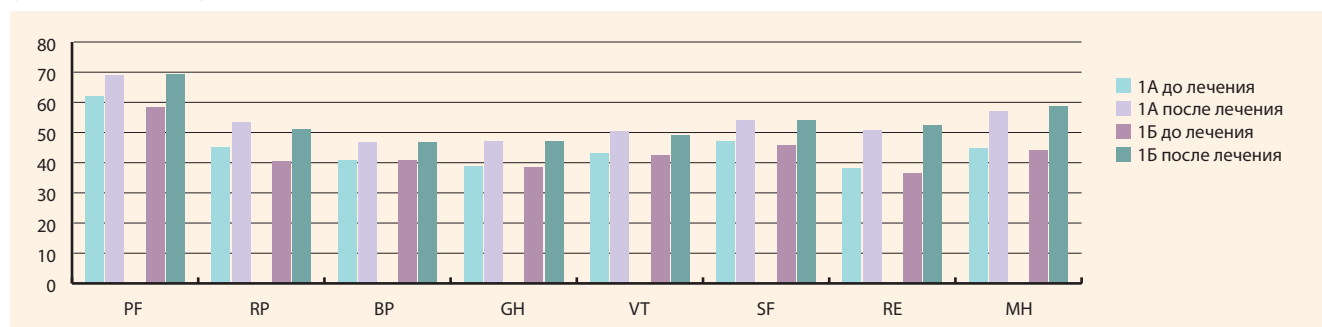
Как видно из представленных данных, на фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей физического функционирования в подгруппах 1А ($p = 0,01$) и 1Б ($p = 0,00$), а также психического здоровья ($p = 0,00$). Причем более выраженная положительная динамика показателей качества жизни была в подгруппе 1Б, что, возможно, связано со значительно меньшими проявлениями дисбиоза ЖКТ в группе приема псиллиума. Так, нарушения стула в подгруппе 1А встречались в 45% случаев, тогда как в группе 1Б – в 23%; метеоризм – в группе 1А в 52%, в группе 1Б – в 18%; диспепсические явления встречались в 56% случаев в группе 1А, 19% – в группе 1Б.

● **Рисунок 7.** Соотношение больных по степени дисбиоза в подгруппе 2Б до и через 6 мес. лечения
 ● **Figure 7.** The patients ratio according to the degree of dysbiosis in subgroup 2B before treatment and after 6 months of treatment



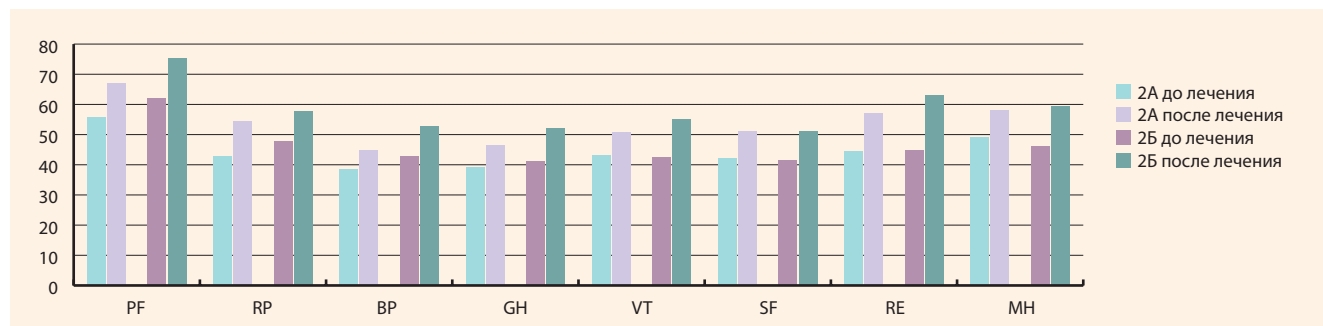
● **Рисунок 8.** Показатели качества жизни (по опроснику SF-36) до лечения и после лечения у пациентов 1-й группы в зависимости от терапии

● **Figure 8.** Quality of Life Dimensions (according to the SF-36 questionnaire) before treatment and after treatment in patients of group 1, depending on therapy



● **Рисунок 9.** Показатели качества жизни (по опроснику SF-36) до лечения и после лечения у пациентов 2-й группы в зависимости от терапии

● **Figure 9.** Quality of Life Dimensions (according to the SF-36 questionnaire) before treatment and after treatment in patients of group 2, depending on therapy



Далее были проанализированы показатели качества жизни у пациентов, получающих изотретиноин или изотретиноин/псилиум (рис. 9).

Через 2 мес. лечения в подгруппах 2А и 2Б отмечалось незначительное ухудшение показателей качества жизни за счет шкал физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности. К окончанию лечения наблюдалась положительная динамика в виде улучшения всех показателей в обеих подгруппах. Наиболее выраженное улучшение отмечалось в подгруппе 2Б за счет шкал жизненной активности ($p = 0,00$), физического функционирования ($p = 0,00$), психического здоровья ($p = 0,00$), общего состояния здоровья ($p = 0,00$).

Что касается оценки состояния кожи, то через 2 мес. подгруппа 1А и подгруппа 1Б продемонстрировали хорошую эффективность в отношении терапии акне с незначительным превалированием подгруппы с использованием пребиотика псилиума: улучшилось состояние у 14 (87,50%) и 15 (93,75%), без динамики – 2 (12,50%) и 1 (6,25%) пациент соответственно (рис. 10). Состояние кожи расценивалось как улучшение при снижении дерматологического индекса акне (ДИА)⁶ не менее чем на 50%.

Далее был произведен анализ результатов лечения акне с помощью препарата изотретиноина в зависимости от применения псилиума. Как видно, данная терапия была весьма успешной с достижением ремиссии акне у

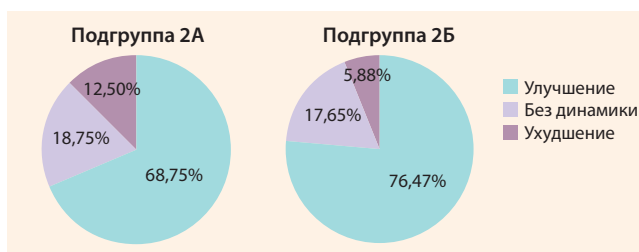
подавляющего большинства пациентов через 6 мес. терапии с преобладанием в подгруппе 2Б, что подтверждалось значительным снижением ДИА (рис. 11–13).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

По результатам нашего исследования частота выявления целиакии среди пациентов с акне составила 3,92%, что превышает предполагаемую частоту целиакии в России около 1% [25, 26]. Это позволяет говорить о пациентах с акне как о новой группе риска по наличию целиакии и предлагать этим пациентам скрининг при первичном обследовании для исключения развития у них в дальнейшем осложнений, угрожающих жизни, в т. ч. онкологических заболеваний.

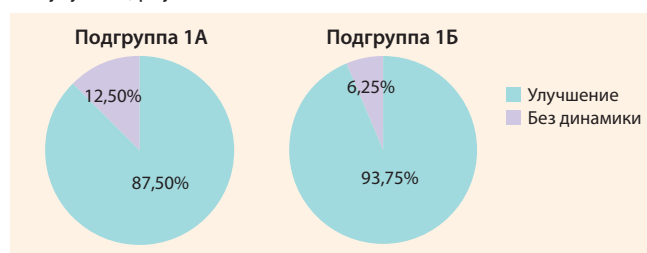
● **Рисунок 11.** Динамика течения акне через 2 мес. лечения изотретиноином и изотретиноином/псилиумом

● **Figure 11.** Acne progression after 2 months of treatment with isotretinoin and isotretinoin/psyllium



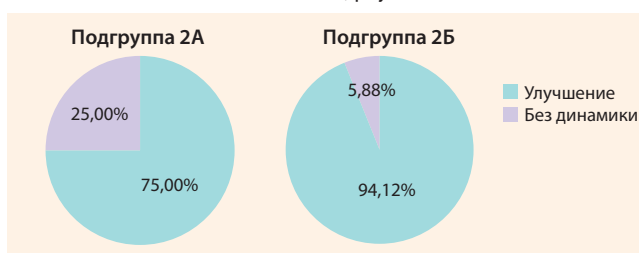
● **Рисунок 10.** Результат лечения акне на фоне схем доксициклином и доксициклином/псилиумом

● **Figure 10.** Outcome of acne treatment with doxycycline and doxycycline/psyllium



● **Рисунок 12.** Динамика течения акне через 4 мес. лечения изотретиноином и изотретиноином/псилиумом

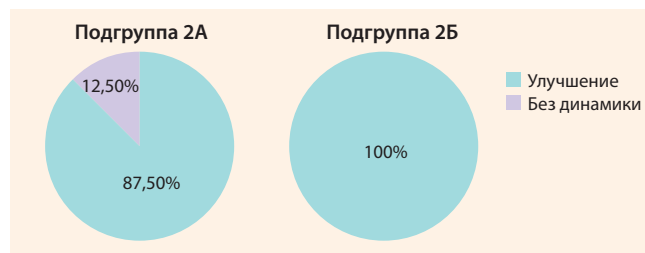
● **Figure 12.** Acne progression after 4 months of treatment with isotretinoin and isotretinoin/psyllium



⁶ Инструкция по обработке данных дерматологического индекса акне (ДИА). Режим доступа: <https://agapovmd.ru/calc/acne.htm>.

● **Рисунок 13.** Динамика течения акне через 6 мес. лечения изотретиноином и изотретиноином/псиллиумом

● **Figure 13.** Acne progression after 6 months of treatment with isotretinoin and isotretinoin/psyllium



Большинство пациентов с впервые в жизни выявленной целиакией имели акне средней степени тяжести. У них регистрировались: низкая обеспеченность витамином D (недостаточность у 47,7%, дефицит у 33,8% пациентов), анемия у 18,4%, аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза у 26,3%, дислипидемия у 23,7%, атопический дерматит у 23,7%. После года соблюдения безглютеновой диеты и констатации факта ремиссии целиакии гастроэнтерологом по всем клинико-лабораторным показателям наблюдалась положительная динамика. В то же время улучшение течения акне наблюдалось только у 17,4% пациентов, остальные 82,6% сохраняли среднюю степень тяжести и продолжали нуждаться в системной терапии. Этот феномен, вероятно, свидетельствует о влиянии на течение акне других патогенетических механизмов, не зависящих от активности целиакии, в т. ч. сохраняющегося дисбиоза кишечника.

Оценка дисбиоза показала, что у всех 65 пациентов исходно наблюдались изменения кишечного микробиоценоза: дисбиоз 2-й степени у 47,69%, дисбиоз 1-й степени у 38,46%, дисбиоз 3-й степени у 13,85%. Проявления дисбиоза 4-й степени не были обнаружены. При оценке показателей биохимического анализа кала отмечались соответствующие признаки дисбиотических нарушений.

Далее все пациенты были рандомизированы на две группы: антибактериальная терапия (доксациклин) и системный ретиноид (изотретиноин). В дальнейшем каждая группа была рандомизирована на подгруппу А и Б в зависимости от приема псиллиума.

У пациентов обеих подгрупп (1А и 1Б) до лечения антибиотиком качественный состав микробиоценоза кишечника уже характеризовался снижением количества облигатной микрофлоры (бактероидов, лакто-, бифидобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью) и ростом условно-патогенной микрофлоры (дрожжевых грибов рода *Candida*, стафилококков). После лечения антибиотиком в подгруппе 1А (прием доксициклина) наблюдалась отрицательная динамика степеней дисбиоза с преобладанием 2-й степени у 9 (56,25%) пациентов и 3-й степени у 7 (43,75%), 1-я и 4-я степень не определялась. Что касается микробного пейзажа, наблюдался сдвиг в сторону уменьшения облигатной микрофлоры и роста условно-патогенной. В подгруппе 1Б (прием доксициклина и псиллиума) наблюдалась положительная динамика в сторону нормализации флоры кишечника: у 5

(31,25%) пациентов наблюдалась 1-я степень тяжести дисбиоза, 2-я степень – у 9 (56,25%), 3-я степень – у 2 (12,50%) пациентов, 4-я не определялась. Отмечалась нормализация количества представителей облигатной микрофлоры и снижалось количество условно-патогенной. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пищевое волокно псиллиум обладает хорошей пребиотической активностью. Через 8 нед. (2 мес.) лечения подгруппы 1А и 1Б продемонстрировали хорошую эффективность в отношении терапии акне с незначительным превалированием группы с использованием пребиотика псиллиума, соответственно, улучшилось состояние следующего количества пациентов – 14 (87,50%) и 15 (93,75%). По результатам проведенного исследования показатели SF-36 на фоне терапии доксициклином улучшились в обеих подгруппах 1А и 1Б с преобладанием подгруппы 1Б.

В группе с применением системного ретиноида изотретиноина добавление к терапии псиллиума в подгруппе 2Б привело к значимому улучшению показателей дисбиоза (росту бактероидов, бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью), что касается показателей клинического и биохимического анализов крови, в подгруппе 2А без применения псиллиума наблюдались отрицательные сдвиги в сторону нарушения углеводного и липидного обменов на фоне лечения изотретиноином, что отсутствовало у пациентов подгруппы 2Б. Показатели качества жизни в группе с применением псиллиума страдали значимо меньше. Все эти факты говорят о лучшей переносимости терапии акне изотретиноином у пациентов с целиакией при добавлении псиллиума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить важность обследования пациентов с акне на наличие целиакии. Предложенная комбинированная схема лечения акне средней степени тяжести у больных целиакией, включающая помимо антибиотиков или системных ретиноидов псиллиум, способствовала повышению эффективности и переносимости терапии, значительному снижению частоты побочных явлений и улучшению качества жизни больных. Достигнутые положительные результаты, несомненно, связаны с многообразием эффектов псиллиума, которые оказывают комплексное воздействие, что позволяет рационально использовать принцип многоцелевой монотерапии у больных с внекишечными проявлениями целиакии, в т. ч. при лечении акне.

Работа выполнялась в рамках социального проекта «Победим акне вместе», который вошел в топ лучших проектов мира, представленных в 2019 г. на 24-м Всемирном конгрессе дерматологов, проходившем в Милане, как инновационный проект, организованный для системного подхода к лечению акне с участием врачей различных специальностей⁷.

Поступила / Received 01.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2020
Принята в печать / Accepted 08.12.2020

⁷ Available at: <https://www.inspireskinconfidence.com/project/lets-win-acne-together/>.

1. Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы. *Лечащий врач*. 2013;(1):16–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435596>.
2. van Heel D.A., West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037–1046. doi: 10.1136/gut.2005.075119.
3. Ludvigsson J.F., Card T.R., Kaukinen K., Bai J., Zingone F., Sanders D.S., Murray J.A. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):106–120. doi: 10.1177/2050640614561668.
4. Порошенко Н.В., Скибицкий В.В., Запеева В.В., Скибицкая М.В. Типичные и атипичные формы целиакии: трудности диагностики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):189–194. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-189-194.
5. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И. и др. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):3–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23702017>.
6. Lebowitz B., Sundstrom A., Jabri B., Kupfer S.S., Green P.H., Ludvigsson J.F. Isotretinoin use and celiac disease: a population-based cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):537–542. doi: 10.1007/s40257-014-0090-8.
7. Rashtak S., Khaleghi S., Marietta E.V., Pittelkow M.R., Larson J.J., Lahr B.D., Murray J.A. Isotretinoin exposure and risk of celiac disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135881. doi: 10.1371/journal.pone.0135881.
8. Thiboutot D., Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. *UpToDate*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris>.
9. Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):1–23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
10. Леденцова С.С., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. *Лечащий врач*. 2018;(5):41–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/05/15436974>.
11. Шевяков М.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004;49(10):26–29. Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz14.htm>.
12. Rambaud J.-C., Buts J.-P., Corthier G., Flourie B. (eds). *Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. 264 p.
13. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
14. Bershad S., Rubinstein A., Paterniti J.R., Le N.A., Poliak S.C., Heller B. et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. 1985;313(16):981–985. doi: 10.1056/nejm198510173131604.
15. Shenoy C., Shenoy M.M., Rao G.K. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci*. 2015;7(10):421–428. doi: 10.4103/1947-2714.168657.
16. Цурцумия Д., Приходько Е., Тетерина Л., Селиверстов П., Ситкин С., Радченко В. Пищевые волокна в коррекции дислипидемии. *Врач*. 2016;(9):29–37. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-07>.
17. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Цурцумия Д.Б., Приходько Е.М., Тетерина Л.А. и др. *Пищевые волокна. Опыт практического применения*. М.: Прима Принт; 2017. 68 с.
18. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна (Мукофальк®) в клинической практике. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010;(1):7–13. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP1_2010_7-13_Radchenko.pdf.
19. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;(1):20–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034366>.
20. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Сильвестрова С.Ю., Косачева Т.А., Носкова К.К. Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):62–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21216452>.
21. Catassi C., Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening – are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):457–458. doi: 10.1038/nrgastro.2014.119.
22. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
23. Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V., Salemm M., Heilig G. et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
24. Sciurri M., Fornari F., Gaiani F., Bonaguri C., Leandro G., Di Mario F., De' Angelis G.L. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(9-5):17–21. doi: 10.23750/abm.v89i9-5.7953.
25. Орешко Л.С. *Исторические и клинические аспекты целиакии*. СПб.: СПб ГМА им. И.И. Мечникова; 2011. 108 с.
26. Парфенов А.И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии*. М.: Анахарсис; 2007. 376 с.

References

1. Belmer S.V. Epidemiology of celiakia: facts and conclusions. *Lechashchiy vrach*. 2013;(1):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435596>.
2. van Heel D.A., West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037–1046. doi: 10.1136/gut.2005.075119.
3. Ludvigsson J.F., Card T.R., Kaukinen K., Bai J., Zingone F., Sanders D.S., Murray J.A. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):106–120. doi: 10.1177/2050640614561668.
4. Poroshenko N.V., Skibitskiy V.V., Zapevina V.V., Skibitskaya M.V. Typical and atypical forms of celiac disease: difficulties in the diagnosis. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):189–194. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-189-194.
5. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Orshko L.S., Sitkin S.I., Karpov A.A., Nemtsov V.I. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Ehksperimental'naia i klinicheskaia gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):3–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23702017>.
6. Lebowitz B., Sundstrom A., Jabri B., Kupfer S.S., Green P.H., Ludvigsson J.F. Isotretinoin use and celiac disease: a population-based cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):537–542. doi: 10.1007/s40257-014-0090-8.
7. Rashtak S., Khaleghi S., Marietta E.V., Pittelkow M.R., Larson J.J., Lahr B.D., Murray J.A. Isotretinoin exposure and risk of celiac disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135881. doi: 10.1371/journal.pone.0135881.
8. Thiboutot D., Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. *UpToDate*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris>.
9. Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):1–23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
10. Ledentsova S.S., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Possibilities to enhance efficiency and durability of antimicrobial acne therapy in standard schemes of treatment. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2018;(5):41–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/05/15436974>.
11. Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment and prevention. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2004;49(10):26–29. (In Russ.) Available at: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz14.htm>.
12. Rambaud J.-C., Buts J.-P., Corthier G., Flourie B. (eds). *Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. 264 p.
13. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
14. Bershad S., Rubinstein A., Paterniti J.R., Le N.A., Poliak S.C., Heller B. et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. 1985;313(16):981–985. doi: 10.1056/nejm198510173131604.
15. Shenoy C., Shenoy M.M., Rao G.K. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci*. 2015;7(10):421–428. doi: 10.4103/1947-2714.168657.
16. Tsursumia D., Prihodko E., Teterina L., Seliverstov P., Sitkin S., Radchenko V. Dietary fibers in the correction of dyslipidemia. *Vrach = The Doctor*.

- 2016;(9):29–37. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-07>.
17. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tsursumiya D.B., Prikhodko E.M., Teterina L.A. et al. *Dietary fiber. Practical experience*. Moscow: Prima Print; 2017. 68 p. (In Russ.)
 18. Radchenko V.G., Safronenkova I.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Teterina L.A. Dietary fiber (Mucofalk®) in clinical practice. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga*. 2010;(1):7–13. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP1_2010_7-13_Radchenko.pdf.
 19. Radchenko V.G., Safronenkova I.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Teterina L.A. Alimentary fibers in clinical practice. *Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2010;(1):20–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034366>.
 20. Komissarenko I.A., Levchenko S.V., Silvestrova S.Yu., Kosacheva T.A., Noskova K.K. Multipurpose psyllium monotherapy in patients with diverticular disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21216452>.
 21. Catassi C., Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening – are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):457–458. doi: 10.1038/nrgastro.2014.119.
 22. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
 23. Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V., Salemm M., Heilig G. et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
 24. Sciurri M., Fornaroli F., Gaiani F., Bonaguri C., Leandro G., Di Mario F., De' Angelis G.L. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(9-S):17–21. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7953.
 25. Oreshko L.S. *Historical and clinical aspects of celiac disease*. St Petersburg: St Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov; 2011. 108 p. (In Russ.)
 26. Parfenov A.I. *Celiac disease. The evolution of understanding of prevalence, clinical manifestations and value of causal therapy*. Moscow: Anakharsis; 2007. 376 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Леденцова Светлана Сергеевна, врач-дерматолог, Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, корп. 1; ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: led23@mail.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Гуляев Николай Иванович, д.м.н., начальник кардиологического центра, 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., г. о. Красногорск, п. Новый, д. 1; e-mail: nig27@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующий НИГ эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: sitkins@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Ledentsova, Dermatologist, City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopina St., St Petersburg, 194021, Russia; Teaching Assistant of the Department of General Practice, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: led23@mail.ru

Nikolay I. Gulyaev, Dr. of Sci. (Med.), Chief of the Cardiology center, Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy, g/o Krasnogorsk, Moscow region, 143420, Russia; e-mail: nig27@mail.ru

Stanislav I. Sitkin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Head of the Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: sitkins@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru