

Оптимизация диагностики и лечения больных онихомикозом стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени

© З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА, Н.А. ВЛАСОВА, Г.Р. РУСТАМХАНОВА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема лечения онихомикоза сохраняет свою актуальность, особенно у лиц с соматической патологией, в частности с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП).

Цель исследования — оптимизация диагностики и лечения онихомикоза стоп на основе оценки метаболической активности кишечной микрофлоры у больных НЖБП на стадии жирового гепатоза.

Материал и методы. Проведены исследования у больных онихомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза с целью изучения функционального состояния печени, частоты и характера нарушений микрофлоры кишечника в процессе комплексной терапии (антимикотический препарат тербинафин в комбинации с пребиотиком).

Результаты. В процессе комплексной антимикотической терапии препаратом тербинафин у больных онихомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза не зарегистрировано повышения уровня маркеров цитолиза и холестаза. У 93% больных выявлены нарушения микробиоценоза кишечника в виде дисбиоза II—III степени, которые успешно скорректированы приемом пребиотического препарата, что привело к восстановлению количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, улучшению детоксикационной функции печени, повышению эффективности терапии и сокращению количества рецидивов.

Заключение. Показана высокая эффективность и безопасность комплексной антимикотической терапии препаратом тербинафин в комбинации с пребиотиком у больных онихомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза.

Ключевые слова: онихомикоз, НЖБП, системные антимикотики, пребиотик, тербинафин.

Хисматуллина З.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>

Власова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0302-5479>

Рустамханова Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2714-9994>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хисматуллина З.Р., Власова Н.А., Рустамханова Г.Р. Оптимизация диагностики и лечения больных онихомикозом стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):36–41. <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901136>

Optimization of diagnostics and treatment of patients with onychomycosis of feet against the background of non-alcoholic fatty liver disease

© Z.R. KHISMATULLINA, N.A. VLASOVA, G.R. RUSTAMKHANOVA

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

ABSTRACT

Relevance. The problem of onychomycosis treatment is still topical, especially in persons with somatic pathology, in particular with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The aim of the study is to optimize the diagnosis and treatment of onychomycosis of the feet based on the assessment of the metabolic activity of intestinal microflora in patients with NAFLD at the stage of fatty hepatosis.

Materials and methods. Studies have been carried out in patients with onychomycosis of the feet with NAFLD at the stage of fatty hepatosis in order to study the functional state of the liver, the frequency and nature of intestinal microflora disorders in the course of complex therapy (antimicrotic drug terbinafine in combination with prebiotic).

The results. In the process of complex antimicrotic therapy with the preparation of terbinafine in patients with onychomycosis of the feet with NAFLD at the stage of fatty hepatosis no increase in the markers of cytolysis and cholestasis has been registered. Disturbances of intestinal microbocenosis in the form of II–III degree dysbiosis were revealed in 93% of patients, which were successfully corrected by taking prebiotic drug, which led to the restoration of quantitative and qualitative composition of intestinal microflora, improved detoxification function of the liver, increased efficiency of therapy and reduced number of relapses.

Conclusion. The high efficacy and safety of the complex antimicrotic therapy with the preparation of terbinafine in combination with prebiotic in patients with onychomycosis of feet with NAFLD at the stage of fatty hepatosis has been shown.

Keywords: onychomycosis, NAFLD, systemic antimicrotics, prebiotic, terbinafine.

Khismatullina ZR — <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>

Vlasova NA — <https://orcid.org/0000-0002-0302-5479>

Rustamkhanova GR — <https://orcid.org/0000-0002-2714-9994>

Автор, ответственный за переписку: Рустамханова Г.Р. —
e-mail: gulnaz20@rambler.ru

Corresponding author: Rustamkhanova GR —
e-mail: gulnaz20@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Khismatullina ZR, Vlasova NA, Rustamkhanova GR. Optimization of diagnostics and treatment of patients with onychomycosis of feet against the background of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(1):36-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901136>

Актуальную проблему в структуре дерматологической патологии представляют грибковые инфекции кожи и ногтей в связи с их высокой распространенностью [1]. Частота распространения онихомикоза, по данным некоторых источников [2, 3], достигает 30%. Наиболее подвержены развитию микотической инфекции лица с нарушениями углеводного и липидного обмена, в частности с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) [4]. В Российской Федерации НЖБП стоит на первом месте по распространенности среди патологии гепатобилиарной системы (в 2013—2015 гг. НЖБП зарегистрирована у 37,3% населения, что на 10,3% превышает показатели 2007 г.) [5].

С учетом активного включения системы цитохромов Р-450 в метаболизм антимикотических препаратов печень становится, с одной стороны, органом-мишенью с точки зрения возможных ятрогенных побочных эффектов системных антимикотиков, с другой стороны, гарантом эффективности медикаментозной терапии и самой возможности ее проведения [6, 7].

По многочисленным экспериментальным и клиническим данным известна вовлеченность кишечной микробиоты в патогенетический сценарий развития заболеваний дермы и печени [8, 9]. Широкое распространение получила гипотеза «множественных ударов» развития НЖБП [10]. В качестве одного из «множественных ударов» развития НЖБП выделяют нарушение кишечного микробиоценоза, что, в свою очередь, влияет на воспалительную реакцию в ткани печени, тем самым усиливая прогрессирование НЖБП [11], что прямым или косвенным образом может сказаться на эффективности и самой возможности проведения антифунгинальной терапии.

В качестве тонких индикаторов функционального состояния кишечной микрофлоры, помимо традиционного бактериального посева, в настоящее время рассматривают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), определение уровня которых проводится методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) [12, 13].

Выявление метаболического и количественного дисбаланса кишечной микрофлоры у больных онихомикозами стоп и его коррекция будут способствовать восстановлению дезинтоксикационной функции печени, повышению эффективности терапии и сокращению количества рецидивов.

Цель исследования — оптимизация диагностики и лечения онихомикоза стоп на основе оценки

метаболической активности кишечной микрофлоры у больных с НЖБП на стадии жирового гепатоза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 57 больных онихомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза (группа наблюдения). Доля мужчин и женщин в группах составила 39 и 61% соответственно, средний возраст — $61,3 \pm 8,8$ года ($p < 0,05$).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие онихомикоза стоп, подтвержденного лабораторно — микроскопически и культурально, у мужчин и женщин в возрасте 20—70 лет, НЖБП, верифицированная современными методами диагностики, на стадии жирового гепатоза, подписанное информированное согласие, соблюдение предельных референтных значений биохимических показателей сыворотки крови.

Критерии исключения: гиперчувствительность к исследуемым препаратам, беременность и лактация, психические расстройства, онкологические заболевания, наличие гепатита и цирроза печени любой этиологии.

В соответствии с классификацией N. Zaias (1972) у 48 (84,2%) больных выявлена дистальная форма, у 9 (15,8%) — проксимальная, поверхностной формы не выявлено ни у кого.

Сопутствующая соматическая патология была представлена ожирением, сахарным диабетом, желчнокаменной болезнью, хроническим панкреатитом, метаболическим синдромом, т.е. нозологиями, при которых органом-мишенью является печень на стадии жирового гепатоза в рамках НЖБП.

На диагностическом и лечебном этапах рассматривали дополнительно 2 группы сравнения: на этапе диагностики — 15 больных онихомикозом стоп без НЖБП, сопоставимых по основным клинικοдемографическим параметрам с основной когортой пациентов (группа сравнения 1); на этапе лечения — 45 больных онихомикозом стоп с НЖБП, получающих монотерапию препаратом тербинафин (группа сравнения 2).

Для оценки тяжести онихомикоза использовали шкалу КИОТОС (клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева (А.Ю. Сергеев, 1999), которая позволяет определить терапевтический подход в соответствии с индексом. Так, КИОТОС выше 9 потребовал назначения больным системной терапии с применением препарата *Экзифин* (тербина-

фин производства Dr. Reddy's Laboratoris, Индия) по 250 мг перорально 1 раз в сутки после еды в течение 4 мес. Местное наружное лечение заключалось в первоначальном механическом удалении пораженной части ногтевой пластинки и в дальнейшем в ежемесячной механической чистке пораженных ногтевых лож.

Для восстановления кишечного микробиоценоза в течение всего периода лечения системным антимикотиком больным назначали пребиотик.

Оценку безопасности и эффективности лечения ониомикоза проводили на основании ежемесячных осмотров пациентов и оценки динамики физикальных данных, клинических и лабораторных показателей крови. Положительным эффектом фармакотерапии считали наличие отрицательных результатов микроскопического и бактериологического методов исследования ногтевых пластинок стоп.

Оценку динамики биохимических показателей функционального состояния печени (общий белок, билирубин, маркеры цитолиза — АСТ, АЛТ и холестаза — ЩФ, ГГТП) проводили до и после окончания системного антифунгального лечения в сыворотке крови методом SPOT-фотометрии на автоматическом анализаторе Olympus AU640.

Состояние микробиоценоза кишечника оценивали с помощью следующих методов: классическое бактериологическое исследование содержимого толстой кишки, при котором степень выраженности дисбактериоза кишечника определяли по классификации Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанской Ф.Л. (1977); исследование содержания и профиля КЖК в кале методом ГЖХ-анализа.

Математико-статистическая обработка результатов выполнена с использованием модулей программного пакета Statistica (О.Ю. Реброва, 2002). Различия данных считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования у больных с НЖБП преобладает рецидивирующий характер основного заболевания и высокая интенсивность распространения патологического процесса при наибольшей встречаемости дистальной формы (84,2%) поражения ногтевых пластин стоп (**рис. 1**). У этой категории больных ногтевые пластинки имеют неровную поверхность и поражены в 52,6% случаев полностью, причем у 71,4% больных отмечено их разрушение. Вовлеченность I пальца стопы наблюдается в 82,5% случаев. В 80,7% случаях отмечено наличие подногтевого гиперкератоза. Выраженный гиперкератоз, т.е. утолщение ногтя более 2 мм, отмечен у 30,4% больных. У 69,6% пациентов наблюдается умеренный (от 1 до 2 мм) подногтевой гиперкератоз. Распределение КИОТОС у больных ониомикозом стоп



Рис. 1. Дистальная форма ониомикоза у пациента в возрасте 53 лет. КИОТОС 25.

Fig. 1. Distal form of onychomycosis in a patient aged 53 years. SCIO Index 25.

с НЖБП следующее: 9—12 — у 10,5%; 12—16 — у 19,3%; 16—20 — у 40,4%; >20 — у 29,8%.

Биохимическое исследование сыворотки крови у больных ониомикозом с НЖБП на стадии жирового гепатоза показало, что уровень маркеров цитолиза и холестаза превышает таковой в группе сравнения 1, что свидетельствует об определенном функциональном напряжении печени, но остается в пределах референсных значений.

У всех больных ониомикозом с НЖБП на стадии жирового гепатоза выявлены нарушения инфраструктуры кишечного микробиоценоза как по данным бактериологического исследования кала в виде дисбиоза I (7%), II (57,9%), III степени (35,1%), так и по результатам ГЖХ-анализа. Эти отклонения в количественном и качественном составе микробиоты, с одной стороны, могут быть следствием основной патологии, с другой — могут активно поддерживать патологический процесс (**табл. 1**).

Изучение абсолютного содержания КЖК в кале у больных ониомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза демонстрирует снижение концентраций как отдельного, так и суммарного количества КЖК, что свидетельствует об угнетении функциональной активности и численности индигенной микрофлоры. В связи с тем, что основной вклад в общий пул КЖК вносят уксусная, пропионовая и масляная кислоты, рассчитали их профили (относительное содержание) у пациентов с ониомикозами.

У больных ониомикозом с НЖБП на стадии жирового гепатоза выявлено снижение доли уксусной кислоты, повышение показателей относительного содержания пропионовой и масляной кислот, что указывает на увеличение численности и резкой активизации анаэробного звена микрофлоры. Значение окислительно-восстановительного потенциала, так называемого анаэробного индекса (АИ), смещается

Таблица 1. Суммарная концентрация C_2 — C_6 -кислот, абсолютная концентрация C_2 — C_4 -кислот, профили КЖК C_2 — C_4 , АИ в фекалиях у больных ониомикозом с НЖБП на стадии жирового гепатоза

Table 1. Total concentration of C_2 — C_6 -acids, absolute concentration of C_2 — C_4 -acids, profiles SCFAs of C_2 — C_4 , AI in the faeces of onychomycosis patients with NAFLD at the stage of fat hepatosis.

Показатель		Группа сравнения 1 ($n=15$)	Группа наблюдения ($n=57$)
Суммарная концентрация C_2 — C_6 -кислот	абс.	10,51±2,25	5,69±3,32
	%	1	1
Уксусная кислота	абс.	5,88±1,22	2,71±0,976
	%	0,634±0,004	0,533±0,019*
Пропионовая кислота	абс.	1,79±0,95	1,27±0,495
	%	0,189±0,001	0,246±0,009*
Масляная кислота	абс.	1,75±0,85	1,072±0,374
	%	0,176±0,004	0,221±0,007*
Анаэробный индекс	абс.	—	—
	%	−0,576 ±0,012	−0,876 ±0,031*

Примечание. Здесь и в табл. 2: $M \pm m$ для $p < 0,05$, * $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой сравнения 1.

Таблица 2. Суммарная концентрация C_2 — C_6 -кислот, абсолютная концентрация C_2 — C_4 -кислот, профили КЖК C_2 — C_4 , анаэробные индексы в фекалиях у больных ониомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза до и после лечения

Table 2. Total concentration of C_2 — C_6 -acids, absolute concentration of C_2 — C_4 -acids, profiles of C_2 — C_4 -acids, anaerobic indices in the faeces of patients with onychomycosis of the feet with NAFLD at the stage of fat hepatosis before and after treatment.

Показатель		До лечения ($n=57$)	После лечения ($n=57$)
Суммарная концентрация C_2 — C_6 -кислот	абс.	5,69±3,32	7,89±2,25
	%	1	1
Уксусная кислота	абс.	2,71±0,976	4,21±1,298
	%	0,533±0,019*	0,579±0,012
Пропионовая кислота	абс.	1,27±0,495	1,57±0,495
	%	0,246±0,009*	0,213±0,004
Масляная кислота	абс.	1,072±0,374	1,52±0,576
	%	0,221±0,007*	0,192±0,004
Анаэробный индекс	абс.	—	—
	%	−0,876 ±0,031*	−0,623 ±0,019

в область отрицательных значений, что свидетельствует об угнетении жизнедеятельности облигатных анаэробов (в частности, бифидо- и лактобактерий) за счет блокирования терминальных ферредоксин-содержащих дыхательных ферментов.

В связи с выявленными нарушениями в составе и метаболизме кишечной микрофлоры все больные ониомикозом стоп с НЖБП получали пребиотик, способствующий восстановлению микробиоценоза кишечника. В результате удалось уменьшить степень тяжести дисбиоза в 70,2% случаев (число больных с III степенью тяжести сократилось на 24,6%, со II — на 42,1%) и увеличить сегмент больных с дисбиозом I степени (56,1%) по окончании курса антифунгального лечения. Последнее напрямую коррелирует с улучшением метаболической активности микрофлоры — повышением суммарного количества кислот, восстановлением нормального профиля C_2 — C_4 -кислот и АИ, отражающих окислительно-восстановительный потенциал среды. Динамика показателей КЖК на фоне комплексного лечения (тербинафин + пребиотик) свидетельствует о восстановлении функциональной активности и численности рези-

дентной микрофлоры, тенденции к нормализации (в ряде случаев — нормализации) ее качественного состава, протеолитической активности, элиминации условно-патогенной флоры (в частности, гемолитической) при восстановлении среды обитания микрофлоры (табл. 2).

После проведенной комплексной системной противогрибковой терапии статистически значимого подъема уровня маркеров цитолиза и холестаза не выявлено.

Таким образом, комплексное лечение препаратом *Экзифин* в комбинации с пребиотиком позволяет провести полноценный курс терапии системным антимикотиком у больных ониомикозом стоп с сопутствующей НЖБП, не осложненный побочным гепатотоксическим эффектом (табл. 3).

Больные находились под наблюдением около 1 года после лечения. Через 3, 6 и 12 мес после лечения проводили клинический осмотр больных и бактериоскопическое исследование на излеченность.

У большинства больных, получающих комплексную терапию, показатели микологического излечения ($n=43$, 87,8%), так же как и клинического ($n=39$,

Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови у больных онихомикозом стоп с НЖБП в стадии жирового гепатоза в процессе лечения

Table 3. Dynamics of biochemical blood parameters in patients with foot onychomycosis with NAFLD in the stage of fat hepatosis during treatment

Параметр	Группа сравнения 1 (n=15)	Группа наблюдения (n=57)	
		до лечения	после лечения
Общий белок	72,7±4,5 (66—83 г/л)	74,9±4,1	75,9±5,2
Билирубин общий	9,2±5,1 (3,4—21,0 мкмоль/л)	16,2±3,8	18,9±4,4
АЛТ	18,6±4,5 (7—40 МЕ/л)	31,5±5,9*	33,8±5,6*
АСТ	16,3±6,1 (10—30 МЕ/л)	24,3±5,3*	25,6±3,7*
ГГТП	24,6±5,4 (0—55 ЕД/л)	36,3±9,7	39,8±12,4
ЩФ	62,6±11,2 (30—120 ЕД/л)	82,7±18,4	86,8±19,5

Примечание: * статистически значимые различия с показателями группы сравнения 1 при $p<0,05$, ** статистически значимые различия с показателями до лечения при $p<0,05$.



Рис. 2. Случай онихомикоза с НЖБП, до лечения препаратом Экзифин совместно с пребиотиком.

Fig. 2. Case of onychomycosis with NAFLD, before treatment with *Exifin* with prebiotic.

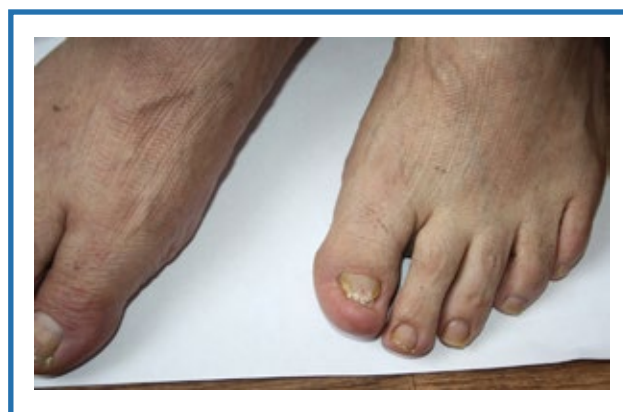


Рис. 3. Случай онихомикоза с НЖБП, через 4 мес от начала терапии препаратом Экзифин совместно с пребиотиком.

Fig. 3. Case of onychomycosis with NAFLD, 4 months from the start of treatment with *Exifin* together with prebiotic.

79,6%), были достоверно выше по сравнению с группой сравнения 2 — соответственно $n=28$, 62,2% и $n=29$, 64,4%.

В основной группе скорость роста ногтевой пластинки больших пальцев стоп в среднем составила $0,98\pm0,04$ мм в месяц, ногтей других пальцев — $1,05\pm0,05$ мм в месяц. Средняя скорость роста ногтевых пластин стоп составила $1,02\pm0,05$ мм в месяц (рис. 2, 3), в группе сравнения 2 — $0,95\pm0,05$ мм в месяц.

Оценка отдаленных результатов через 1 год показала, что комплексное патогенетическое лечение препаратом *Экзифин* совместно с пребиотиком у пациентов с НЖБП способствовало сокращению числа рецидивов онихомикоза стоп в 2,2 раза ($p<0,005$) — по сравнению с системным противогрибковым лечением без пребиотической поддержки: 5 рецидивов против 11 рецидивов.

Выводы

1. Наличие НЖБП при коморбидной патологии у больных отягощает течение онихомикоза стоп, обуславливая рецидивирующий характер основного

заболевания, повышение интенсивности и площади распространения патологического процесса, вызывая напряжение печеночного гомеостаза. У больных онихомикозом стоп с НЖБП преобладает дистальная форма поражения ногтевой пластинки с гиперкератозом — 84,2%.

2. У больных онихомикозом стоп с НЖБП на стадии жирового гепатоза выявлены дисбиотические нарушения микробиоценоза кишечника. Установлены нарушения окислительно-восстановительного потенциала в просвете кишечника и метаболической активности КЖК в кале, что свидетельствует об уменьшении количества факультативных штаммов с замещением их условно-патогенной микрофлорой кишечника.

3. Применение антимикотика *Экзифин* является эффективным (микологическое излечение — 87,8%, клиническое — 79,6%) и безопасным (на фоне лечения не установлено элевации маркеров цитолиза и холестаза, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния антимикотика на гепатобилиарную систему) методом лечения онихомикоза стоп на фоне НЖБП, позволяющим осуществить непрерывный

курс терапии и тем самым способствующим улучшению качества жизни пациентов.

4. Оптимизация у больных ониомикозом стоп с НЖБП лечебного алгоритма пребиотической состав-

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи — З.Р. Хисматуллина, Н.А. Власова, Г.Р. Рустамханова

Сбор и обработка материала — З.Р. Хисматуллина, Г.Р. Рустамханова

Написание текста — З.Р. Хисматуллина, Г.Р. Рустамханова

Редактирование — З.Р. Хисматуллина, Н.А. Власова

Набор клинического материала — З.Р. Хисматуллина, Г.Р. Рустамханова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ляющей, оказывающей нормализующее действие на качественный состав кишечной микробиоты, способствует уменьшению числа рецидивов основного заболевания.

Authors' contributions:

The concept and design of the study — Z.R. Khismatullina, N.A. Vlasova, G.R. Rustamkhanova

Collecting and interpreting the data — Z.R. Khismatullina, G.R. Rustamkhanova

Drafting the manuscript — Z.R. Khismatullina, G.R. Rustamkhanova

Revising the manuscript — Z.R. Khismatullina, N.A. Vlasova

Clinical material kit — Z.R. Khismatullina, G.R. Rustamkhanova

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Дубровина Е.В., Каменных П.В. Поликлинические микозы. *Кремлевская медицина*. 2010;3:18-24. Sergeev YuV, Bunin VM, Sergeev AYU, Ivanov OL, Dubrovina EV, Kamennikh PV. Clinical mycosis. *Kremlevskaya meditsina*. 2010;3:18-24. (In Russ.)
2. Kushwaha A, Murthy RN, Murthy SN, Elkeeb R, Hui X, Maibach HI. Emerging therapies for the treatment of ungual onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(10):1575-1581. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1033426>
3. Сакания Л.Р., Тогоева Л.Ш., Оленич И.В., Аветикян С.С., Павленко А.В., Корсунская И.М. Особенности терапии ониомикозов на фоне псориаза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4):62-65. Sakaniya LR, Togoeva LSh, Olenich IV, Avetikian SS, Pavlenko AV, Korsunskaya IM. Features of the treatment of onychomycosis against psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(4):62-65. (In Russ.)
4. Соколова Т.В., Мальячук Т.А., Газарян О.Л. Микозы стоп — эпидемиологическая проблема дерматологии. *РМЖ*. 2014;22(8):571-577. Sokolova TV, Malyarchuk TA, Gazaryan OL. Mycosis of the feet is an epidemiological problem of dermatology. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2014;22(8):571-577. (In Russ.)
5. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени. *Juvenis scientia*. 2018;2:14-17. Marshalko DV, Pchelin IYu, Shishkin AN. Non-alcoholic fatty liver disease: comorbidity, clinical significance and methods for the diagnosis of liver fibrosis. *Juvenis scientia*. 2018;2:14-17. (In Russ.)
6. Utkarsh D, Loretz C, Li AP. In vitro evaluation of hepatotoxic drugs in human hepatocytes from multiple donors: Identification of P450 activity as a potential risk factor for drug-induced liver injuries. *Chem. Biol. Interact*. 2016;255:12-22. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.12.013>
7. Сизова О.С. Клинико-экспериментальное исследование возможности фармакологической регуляции активности цитохрома P450 3A4 у больных ониомикозом: дисс. ... канд. мед. наук. 14.03.06, 14.01.10. М. 2011. Sizova OS. *Clinical and experimental study of the possibility of pharmacological regulation of the activity of cytochrome P450 3A4 in patients with onychomycosis*: diss. ... cand. med. sciences. 14.03.06, 14.03.06. M. 2011. (In Russ.)
8. Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербак М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(2):11-16. Rozhivanova TA, Polesko IV, Shcherbakov MYu. Modern ideas about the microbiocenosis of the skin and intestines in patients with eczema and metabolic syndrome. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015;14(2):11-16. (In Russ.)
9. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;2:76-85. Plotnikova EYu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;2:76-85. (In Russ.)
10. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности? *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(3):23-28. Tsygankova OV, Badin AR, Starichkov AA, Lozhkina NG. Non-alcoholic fatty liver disease — a disease of civilization or modern syndrome? *Russkij meditsinskij zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;2(3):23-28. (In Russ.)
11. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;2:5-12. Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP. Identification of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik*. 2019;2:5-12. (In Russ.)
12. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50. Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shenderov BA. Intestinal dysbiosis (dysbiosis): the current state of the problem, comprehensive diagnosis and therapeutic correction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):13-50. (In Russ.)
13. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Использование метода газожидкостной хроматографии для оценки метаболической активности кишечной микрофлоры у новорожденных детей. *Медицинский алфавит*. 2018;2(19):12. Nikolaeva IV, Shaykheva GS. The use of gas-liquid chromatography to assess the metabolic activity of intestinal microflora in newborns. *Meditsinskij alfavit*. 2018;2(19):12. (In Russ.)

Поступила в редакцию 13.12.19

Received 13.12.19

Отправлена на доработку 17.12.19

Revision received 17.12.19

Принята к печати 29.01.20

Accepted 29.01.20

Др. Реддис
Экзифин схема