

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ И МИКОЗОМ СТОП НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Рустамханова Г.Р., Хисматуллина З.Р., Власова Н.А., Гашимова Д.Т.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: rustamkhanova1986@mail.ru

На сегодняшний день проблема совершенствования терапии у больных с онихомикозом и микозом стоп с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) весьма актуальна. Цель исследования состояла в совершенствовании терапии онихомикоза и микоза стоп у больных с НАЖБП на стадии стеатоза с оценкой динамики клинических проявлений, лабораторных и инструментальных показателей на фоне комплексного лечения. Проведены лабораторные и инструментальные исследования у исследуемых больных с целью изучения функционального состояния печени и микрофлоры кишечника в процессе комплексной терапии. В процессе комплексной терапии с применением гепатопротекции у исследуемых больных в биохимических анализах не было зарегистрировано повышения маркеров цитолиза и холестаза гепатобилиарной системы. У большинства исследуемых больных (82%) были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника в виде дисбиоза 2-3 ст., которые успешно корригировались приемом пребиотического препарата. Таким образом, в процессе комплексной терапии улучшился или полностью восстановился количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, улучшились функция печени, что привело к повышению эффективности терапии исследуемых больных. Показана высокая эффективность и безопасность комплексной антимикотической терапии препаратом *итраконазол* в комбинации с гепатопротектором, пребиотиком у больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии стеатоза.

Ключевые слова: онихомикоз, микоз стоп, НАЖБП, системные антимикотики, гепатопротектор, пребиотик

IMPROVING THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH ONYCHOMYCOSIS AND MYCOSIS OF THE FEET AGAINST THE BACKGROUND OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Rustamkhanova G.R., Khismatullina Z.R., Vlasova N.A., Gashimova D.T.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: rustamkhanova1986@mail.ru

Today, the problem of improving therapy for patients with onychomycosis and mycosis of the feet with concomitant non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is very relevant. Aims: to improve the treatment of onychomycosis and mycosis of the feet in patients with NAFLD in the steatosis stage, to assess the dynamics of clinical manifestations, laboratory and instrumental indicators against the background of complex treatment. Laboratory and instrumental studies were carried out in the patients under study in order to study the functional state of the liver and intestinal microflora in the process of complex therapy. During complex therapy with the use of hepatoprotection in the studied patients, no increase in markers of cytolysis and cholestasis of the hepatobiliary system was registered in biochemical analyzes. In the majority of the patients studied (82%), disturbances of the intestinal microbiocenosis in the form of grade 2-3 dysbiosis were detected, which were successfully corrected by taking a prebiotic drug. Thus, in the process of complex therapy, the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora improved or was completely restored, liver function improved, which led to an increase in the effectiveness of therapy for the studied patients. The high efficiency and safety of complex antimycotic therapy with the drug itraconazole in combination with a hepatoprotector and prebiotic in patients with onychomycosis and mycosis of the feet with NAFLD at the stage of steatosis has been shown.

Keywords: onychomycosis, athlete's foot, NAFLD, systemic antimycotics, hepatoprotector, prebiotic

Грибковые поражения кожи и ногтей в настоящее время являются актуальной проблемой в структуре кожных заболеваний в связи с высокой частотой их распространенности, достигающей по литературным данным до 20% взрослого населения земного шара [1, 2]. Микозы стоп – грибковое заболевание кожи стоп, часто сопровождающееся поражением ногтевых пластинок (онихомикоз) [3]. Риск возникновения

микоза и онихомикоза стоп значительно возрастает у лиц с сопутствующими заболеваниями, в частности, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [4]. В настоящее время НАЖБП занимает первое место по распространенности среди патологии гепатобилиарной системы в Российской Федерации, составляя 37% по данным масштабного эпидемиологического исследования под названием DIREG-2 [5, 6, 7].

Все антифунгальные препараты метаболизируются в печени с использованием ферментной системы цитохрома P450 [8]. В настоящее время в фармакотерапии онихомикоза и микоза стоп наряду с антифунгальными препаратами применяются гепатопротекторы в качестве защиты печени от возможных нежелательных ятрогенных побочных эффектов системных антимикотиков [9, 10].

На сегодняшний день по результатам многочисленных экспериментальных и клинических данных не вызывает сомнения тот факт, что микрофлора кишечника, обладая выраженным метаболическим потенциалом, принимает непосредственное участие в развитии НАЖБП, а также опосредованно вовлечена в патогенетический сценарий развития заболеваний дермы [11, 12, 13, 14]. В настоящее время короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) используются в диагностике функционального состояния кишечной микрофлоры в качестве тонких индикаторов, помимо традиционного бактериального посева [15, 16].

Таким образом, коррекция и профилактика функциональных нарушений печени и микрофлоры кишечника у больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП, будет способствовать адекватной работе дезинтоксикационной функции печени, восстановлению кишечного микробиома, повышению эффективности терапии и сокращению количества побочных эффектов системной антифунгальной терапии.

Цель исследования состояла в совершенствовании терапии онихомикоза и микоза стоп у больных с НАЖБП с оценкой динамики клинических проявлений, лабораторных и инструментальных показателей на фоне комплексного лечения.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 64 больных с онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии жирового гепатоза (группа наблюдения). Доля мужчин и женщин в группах составила 43% и 57% соответственно, средний возраст - 57.3 ± 6.8 года ($p < 0,05$).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; наличие онихомикоза и микоза стоп (подтвержденного микроскопически и культурально); наличие изначально верифицированной неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза (по данным биохимических исследований крови, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и эластометрии).

Критерии исключения из исследования: беременность и лактация; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; гиперчувствительность к исследуемым препаратам; психические расстройства; онкологические заболевания; нежелательные побочные эффекты антимикотиков; хроническая сердечная недостаточность; одновременный приём лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A4; тяжелые нарушения функции печени и почек, наличие гепатита и цирроза печени любой этиологии.

Все больные НАЖБП на стадии стеатоза были проконсультированы и находились под динамическим наблюдением у гастроэнтеролога и/или терапевта.

На диагностическом и лечебном этапах приняли участие дополнительно 2 группы сравнения: больные онихомикозом и микозом стоп без НАЖБП, сопоставимые по основным клиничко-демографическим параметрам с группами наблюдения - группа сравнения 1 (n=30), группа сравнения 2 (n=30), включавшая 30 больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП, принимающая монотерапию итраконазолом.

В исследовании использовалась шкала клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева (КИОТОС) (Сергеев А.Ю., 1999). Значение шкалы в группе наблюдения и сравнения было выше 9, что потребовало назначения системной терапии с применением системного антимикотика.

Все пациенты с онихомикозом и микозом стоп для достижения максимального клинического результата получали комбинированную системную и местную антимикотическую терапию. В качестве системного антимикотика пациенты получали по схеме пульс-терапии итраконазол: по 200 мг перорально 2 раза в сутки после еды в течение 7 дней, повторный курс - через 3 недели в течение 4 месяцев. Всем больным онихомикозом стоп ежемесячно проводилась аппаратная чистка пораженных ногтевых лож. В течение всего периода лечения онихомикоза стоп на пораженную область ногтевых пластин наносился лак с аморолфином 5% 2 раза в неделю до полного отрастания здоровых ногтевых пластин (9-12 месяцев при поражении ногтей на стопах). В период приёма системного антимикотика больным группы наблюдения назначался гепатопротектор и пребиотик для защиты печени и восстановления кишечного микробиоценоза. Процедуры, дезинфицирующие одежду и обувь, проводились 1 раз в месяц во время лечения во избежание рецидива микотической инфекции.

Оценка безопасности и эффективности лечения онихомикоза и микоза стоп проводилась на основании еженедельных осмотров пациентов, в процессе которых оценивалась динамика клинических данных и лабораторных показателей крови.

Критериями излеченности онихомикоза и микоза стоп являлось наличие трёх отрицательных результатов микроскопического и бактериологического методов исследования гладкой кожи и ногтевых пластинок стоп.

Оценка динамики биохимических показателей функционального состояния печени проводилась до и после окончания системной противогрибковой терапии в сыворотке крови методом точечной фотометрии (SPOT–фотометрии) (анализатор Olympus AU640).

Состояние микробиома кишечника оценивалось с помощью бактериологического исследования содержимого толстой кишки (степень выраженности дисбактериоза кишечника определялась по классификации Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанской Ф.Л. (1977)); исследование содержания и профиля КЖК в кале (метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ)) [17, 18].

Математико-статистическую обработку результатов выполняли с использованием модулей программного пакета «Statistica» [19]. Различия данных считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с классификацией N. Zaias (1972г.), у 49 больных онихомикозом стоп была выявлена дистальная форма поражения ногтевых пластин (76,6%) (рис.1), проксимальная форма - у 15 больных (23,4%), поверхностные формы онихомикоза выявлены не были.



Рис. 1. Дистальная форма онихомикоза. КИТОС = 25 (56 лет)

Среди обследованных больных с имеющимся микозом стоп сквамозная форма диагностирована в 19 (29,7%) случаях, сквамозно-гиперкератотическая - у 24 (37,5%) пациентов, интертригинозная - у 15 (23,4%), дисгидротическая - у 6 (9,4%) больных.

В группе наблюдения у большинства больных наблюдалась обширная площадь поражения ногтевых пластин стоп (61-100% выявлено у 51 человека – 79,7%). Был проведён анализ зависимости площади поражения от длительности заболевания онихомикозом стоп у больных с сопутствующей НАЖБП и без сопутствующей НАЖБП (рис.2).

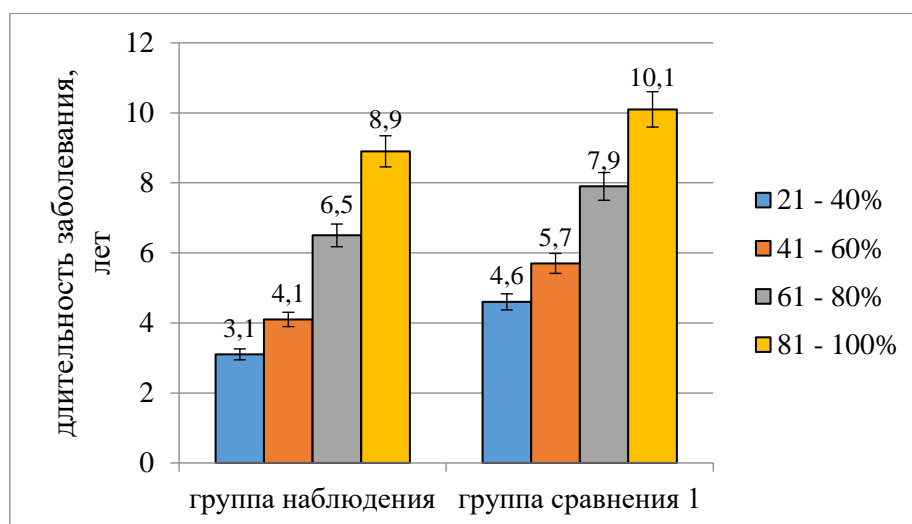


Рис. 2. Зависимость площади поражения ногтевых пластин стоп от длительности заболевания

В результате было установлено, что площадь поражения растет быстрее в группе наблюдения по сравнению с группой сравнения 1 пропорционально длительности основного заболевания, и при поражении 81-100% она максимальная и составляет $8,9 \pm 1,2$ лет. В группе наблюдения вовлеченность I пальца стопы наблюдалась в 78,1% всех случаев. В 84,4 % случаях имел место подногтевой гиперкератоз. Распределение значений КИОТОС у больных ониомикозом стоп с НАЖБП было следующим: 9-12 баллов – 18,7%; 12-16 баллов – 21,9%; 16- 20 баллов – 37,5%; больше 20 баллов – 21,9%. Среди обследованных пациентов с микозом стоп диагностированы в 16 (25%) случаях - сквамозная, у 24 (37,5%) больных - сквамозно-гиперкератотическая, у 14 (21,9%) больных – интертригинозная, у 10 (15,6%) больных - дисгидротическая формы микоза стоп. Следовательно, наиболее часто встречалась сквамозно-гиперкератотическая клиническая форма микоза стоп.

Всем исследуемым больным до лечения было проведено биохимическое исследование сыворотки крови. Как видно из таблицы 1, в группе наблюдения величина маркеров цитолиза и холестаза превышала показатели группы сравнения 1, но оставалась в пределах референсных значений.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей крови у больных ониомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии жирового гепатоза в процессе лечения

Параметр	Группа сравнения 1 n=30	Группа сравнения 2 n=30	Группа наблюдения n=64

	до лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий белок	72,7 ± 4,5 (66-83 г/л)	74,9±4,1	75,9±5,2	72,1±4,9	75,9±5,2
Билирубин общий	9,8 ± 3,8 (3,4-21,0 мкмоль/л)	12,2±2,7	18,9±4,1*,**	14,2±3,4	16,1±3,6*
АЛТ	18,6 ± 4,5 (7-40 МЕ/л)	31,5±5,9*	43,8±5,1*,**	33,2±4,6*	34,8±4,6*
АСТ	16,3 ± 6,1 (10-30МЕ/л)	24,3±4,8*	32,6±4,3*,**	21,9±5,1*	23,6±3,7*
ГГТП	24,6 ± 5,4 (0-55 Ед/л)	34,3±9,1	39,2±10,6	36,3±7,9	39,8±8,4
ЩФ	62,6 ± 11,2 (30-120 Ед/л)	82,1±14,6	91,2±18,5	76,7±18,4	81,8±12,7

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

В процессе лечения в группе сравнения 2 у 71% больных было статистически достоверное повышение уровня трансфераз печени и общего билирубина ($p < 0,05$). Вследствие этого, можно сделать заключение о необходимости обязательного проведения динамического мониторинга уровня биохимических показателей у больных дерматомикозами стоп в группе риска (с патологией печени) ввиду возможного их бессимптомного повышения. После проведенной комплексной системной противогрибковой терапии в группе наблюдения статистически значимого подъема маркеров цитолиза и холестаза выявлено не было. Следовательно, комплексное лечение в комбинации с гепатопротектором позволяет провести полноценный курс системным антимикотиком у больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП, исключая возникновения возможных побочных гепатотоксических эффектов.

У всех больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии жирового гепатоза были обнаружены нарушения микробиома кишечника как по данным бактериологического исследования кала в виде дисбиоза I (12,5%), II (57,8%), III (29,7%), так и по результатам ГЖХ анализа (таблица 2).

Таблица 2

Суммарная концентрация C2-C6 кислот, абсолютная концентрация C2-C4 кислот, профили КЖК C2-C4, анаэробный индекс (АИ) в фекалиях у больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии жирового гепатоза

Параметр		Группа сравнения 1 n=30	Группа сравнения 2 n=30		Группа наблюдения n=64	
		до лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Суммарная концентрация С2-С6 кислот	абс.	10,51±2,25	5,69±3,32	5,69±3,32	5,69±3,32	7,89±2,25
	отн.	1	1	1	1	1
Уксусная кислота	абс.	5,88±1,22	2,71±0,976	2,71±0,976	2,71±0,976	4,21±1,298
	отн.	0,634±0,004	0,533±0,019*	0,533±0,019*	0,533±0,019*	0,579±0,012
Пропионовая кислота	абс.	1,79±0,95	1,27±0,495	1,27±0,495	1,27±0,495	1,57±0,495
	отн.	0,189±0,001	0,246±0,009*	0,246±0,009*	0,246±0,009*	0,213±0,004
Масляная кислота	абс.	1,75±0,85	1,072±0,374	1,072±0,374	1,072±0,374	1,52±0,576
	отн.	0,176±0,004	0,221±0,007*	0,221±0,007*	0,221±0,007*	0,192±0,004
АИ	абс.	-	-	-	-	-
	отн.	-0,576 ±0,012	-0,876 ±0,031*	-0,876 ±0,031*	-0,876 ±0,031*	-0,623 ±0,019

Примечание: * - статистически значимые различия с показателями группы сравнения 1 при $p < 0.05$, ** - статистически значимые различия с показателями до лечения при $p < 0.05$.

В процессе исследования было выявлено снижение концентраций как отдельных КЖК, так и их суммарного количества, что в свою очередь свидетельствует об угнетении функциональной активности и численности индигенной микрофлоры. В результате обнаружения выявленных нарушений, были рассчитаны абсолютное и относительное содержание основных КЖК (уксусная, пропионовая и масляная кислоты). Отмечалось снижение абсолютного содержания всех основных кислот. При расчёте относительного содержания основных КЖК, было выявлено снижение доли уксусной кислоты, повышение показателей относительного содержания пропионовой и масляной кислот, что возникло в результате увеличения численности и активизации анаэробного звена микрофлоры. Значение

АИ было смещено в область отрицательных значений, что указывает на угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов, в частности бифидо- и лактобактерий.

В связи с выявленными нарушениями микрофлоры кишечника все больные онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП получали пребиотик, способствующий восстановлению кишечного микробиома. В результате комплексной терапии III степень тяжести дисбиоза сократилась на 18,7 %, II степень тяжести – на 29,7 %, I степени тяжести увеличилась на 35,9 %, что напрямую коррелировало с улучшением метаболической активности микрофлоры (повышение суммарного количества кислот, восстановление нормального профиля C2-C4 кислот и значений АИ). Таким образом, в процессе комплексной терапии отмечается восстановление функциональной активности и численности резидентной, элиминации условно-патогенной микрофлоры кишечника (таблица 2).

У большинства больных, принимающих комплексную терапию, микологическое (82,8%) и клиническое (73,4%) излечение было достоверно выше в отличие от группы сравнения 2 (микологическое - 63,3%, клиническое - 56,7%).

В группе наблюдения средняя скорость роста ногтевых пластин стоп составила $1,21 \pm 0,05$ мм в месяц в отличие от группы сравнения 2 ($0,96 \pm 0,05$) (рис. 3,4).



Рис. 3. Случай онихомикоза с НАЖБП, до начала комплексной терапии



Рис. 4. Случай онихомикоза с НАЖБП, через 4 месяца от начала комплексной терапии

Кожа в очагах поражения у большинства больных нормализовалась быстрее (в среднем к 19-21 дню), чем в группе сравнения 2 (в среднем к 22-24 дню лечения).

Выводы

1. Наличие НАЖБП отягощает течение онихомикоза и микоза стоп, вызывая повышение интенсивности площади распространения грибкового процесса и напряжение печеночного гомеостаза. В группе наблюдения у большинства больных была выявлена дистальная форма поражения ногтевых пластинок с гиперкератозом (76,6%), сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп составила 37,5%.

2. У больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП выявлены нарушения микробиома кишечника в виде снижения количества факультативных штаммов с замещением их на условно-патогенную микрофлору кишечника, определенных по данным бактериологического исследования кала и ГЖХ анализа.

3. Сочетанное применение гепатопротектора и пребиотика в комплексной терапии больных онихомикозом и микозом стоп с НАЖБП на стадии стеатоза способствует нормализации показателей метаболической активности микрофлоры кишечника, улучшает функциональную активность печени, тем самым способствуя возможности проведения полноценного курса противогрибковой терапии и повышению качества жизни.

4. Применение комплексной терапии является эффективным: микологическое излечение - 82,8%, клиническое - 73,4%; сокращение сроков лечения (средняя скорость роста ногтевых пластин стоп составила $1,21 \pm 0,05$ мм в месяц в отличие от группы сравнения 2 ($0,96 \pm 0,05$)); кожа в очагах поражения у большинства больных нормализовалась быстрее в

группе наблюдения (в среднем к 19-21 дню), чем в группе сравнения 2 (в среднем к 22-24 дню лечения)).

Список литературы

1. Тонконогова Н.В., Таубаева А.А., Кунакбаева Т.С., Джусупгалиева М.Х., Жумадилова Г.Ж. Комбинированный подход к лечению микозов стоп // Успехи медицинской микологии. 2019. № 20. С. 119-120.
2. Дюдюн А.Д., Гладышев В.В., Полион Н.Н., Гладышева С.А. Эффективность и безопасность лечения пациентов с онихомикозом // Рецепт. 2018. Т. 21. № 5. С. 693-702.
3. Соколова Т.В., Монтез Р.К.В., Малярчук А.П. Клиника микозов стоп // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 5. С. 66-72.
4. Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Микоз стоп: как помочь активным пациентам // Медицинский совет. 2020. № 12. С. 24-27.
5. Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В. Клиническое исследование применения урсосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование курс) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6. № 5. С. 213-220. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220.
6. Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошили В.С., Васильченков Д.А., Ушакова Т.И., Блинов Д.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2 // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 8. С. 59-66. DOI: 10.17116/terarkh201688859-66.
7. 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. С. 14-17.
8. Касихина Е.И. Клинико-фармакологические особенности применения системных антимикотиков у детей раннего возраста // Успехи медицинской микологии. 2016. № 15. С. 115-119.
9. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // РМЖ. 2016. Т. 24. № 14. С. 958-963.
10. Сизова О.С. Клинико-экспериментальное исследование возможности фармакологической регуляции активности цитохрома P450 3A4 у больных онихомикозом: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 24 с.

11. Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербакова М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14. № 2. С. 11-16.
12. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Балукова Е.В. Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени // Медицинский алфавит. 2019. Т. 4. № 38. С. 48-52.
13. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 76-85.
14. 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. С. 5-12.
15. 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. № 5 (117). С. 13-50.
16. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Использование метода газожидкостной хроматографии для оценки метаболической активности кишечной микрофлоры у новорожденных детей // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2. № 19 (356). С. 12.
17. Эпштейн-Литвак Р.В. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: метод. рекомендации / Сост. проф. Р.В. Эпштейн-Литвак, д-р мед. наук Ф.Л. Вильшанская; М-во здравоохранения РСФСР, Гл. упр. НИИ и координации науч.исследований. М., 1977. 20 с.
18. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 3 (139). С. 71-78.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.