# Периоперационные изменения микрофлоры толстой кишки у больных колоректальным раком.

С.Ф. Багненко1, А.А. Захаренко1, А.Н. Суворов2, И.В. Шлык1, О.А. Тен1, Ш.Р.Джамилов, М.А. Беляев1, А.А. Трушин1, А.С. Натха1, Д.А. Зайцев1, К.Н. Вовин1, В.А. Рыбальченко1, Д.О. Акуличев1

*1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (ректор – академик РАН, профессор Багненко Сергей Фёдорович), Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; телефон: +7 (812) 499-68-95; эл. почта: info@1spbgmu.ru*

**Резюме**

У большинства пациентов колоректальным раком выявляются нарушения микрофлоры толстой кишки, проявляющиеся либо снижением анаэробной микрофлоры, либо увеличением условно-патогенных бактерий. На фоне предоперационной подготовки, консервативной терапии и оперативного вмешательства, дисбиоз толстой кишки прогрессирует. В результате возможно резкое увеличение количества сапрофитных микробов с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам. Наиболее известным представителем таких микроорганизмов является патогенный штамм Clostridium difficile, часто провоцирующий развитие псевдомембранозного колита.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, дисбиоз толстой кишки, антибиотик-ассоциированная диарея.

# Perioperative changes microbiocenosis in patients with colon and rectum cancer.

S.F. Bagnenko1, A.A. Zakharenko1, A.N. Suvorov2, I.V. Shlyk1, O.A. Ten1, S.R. Dzhamilov, M.A. Belyaev1, A.A. Trushin1, A.S. Natha1, D.A. Zaycev1, K.N. Vovin1, V.A. Rybalcheno1, D.O. Akulichev1

*I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8, 197022; phone.: 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@1spbgmu.ru*

*2. ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» (Врио директора – профессор Шайдаков Евгений Владимирович,) Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова 12, +7(812) 234-68-68*

**Abstract**

In patients with colorectal cancer showed violations of the colon microbiocenosis, manifested either by a decrease in anaerobic microbiocenosis, or an increase in opportunistic bacteria. Against the background of preoperative preparation, conservative therapy and surgical intervention, the dysbiosis of the colon is progressing. As a result, a sharp increase in the number of saprophyte microbes with a high resistance to drugs is possible. The most famous representative of such microorganisms is the pathogenic strain of Clostridium difficile, often provoking the development of pseudomembranous colitis.

**Keywords:** colorectal cancer, colon dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea.

**Введение:** В настоящее время трудно недооценить роль влияния кишечной микробиоты на организм человека. С развитием технологий в области молекулярной генетики значительно изменились представления о качественном и количественном составе микроорганизмов.

По современным представлениям абсолютное большинство (89%) в составе

микробиоты здорового человека занимают микроорганизмы, относящиеся к двум крупным сообществам — бактероидам (Bacteroidetes) и фирмикутам (Firmicutes), каждое из которых состоит из множества родов. Бактероиды — группа анаэробных грамотрицательных бактерий трех классов (Bacteroidetes, Flavobacteria и Sphingobacteria). Фирмикуты — преимущественно грамположительные бактерии двух основных классов - бацилл и клостридий. К фирмикутам относятся стрептококки, стафилококки, лактобациллы, энтерококки и менее известные большинству врачей, но более многочисленные вейлонеллы, руминококки, эубактерии, пептострептококки. Самые же распространенные фирмикуты — клостридии. Установлено, что общее количество всех бифидобактерий, которые входят в семейство актиномицетов, обычно не превышает 5% от общего количества бактерий толстой кишки, а лактобацилл — не более 1%. [7]

В отечественной литературе достаточно много публикаций, в которых изучались особенности микробиоты толстой кишки у больных колоректальным раком, в том числе применительно к хирургической практике. Большинство Российских исследователей для определения состава микробиоты использовали бактериологический метод. В результате практически у всех пациентов выявлены различные степени нарушения микробиоциноза кишечника в виде снижения количества лакто- и бифидо- бактерий и роста условно-патогенной флоры [2, 4-6].

Несмотря на современные возможности хирургии и интенсивной медицины, небольшое число осложнений после операций, соблюдение протоколов ранней реабилитации пациентов, сохраняется определённый процент осложнений, ведущую роль в патогенезе которых, играет кишечная микрофлора (абдоминальный сепсис, антибиотикоассоциированные колиты, несостоятельности кишечных анастомозов) [3, 10, 11].

Предложено множество путей коррекции кишечных дисбиозов – от назначения эубиотиков и пробиотиков до фекальной трансплантации, однако все они пока не вошли в стандарты оказания медицинской помощи и их эффективность недостаточно изучена [1, 10-12].

Большая часть современных научных работ посвящена изучению возможной роли микробиоты в канцерогенезе рака толстой кишки и разработке подходов к терапии рака посредством восстановления естественного микробиоценоза. Дополнительно ведется поиск микробиологических маркеров в качестве средств ранней диагностики рака толстой кишки [8, 14]

С другой стороны, мало публикаций, в которых с помощью современных генетических методов исследования отслежено состояние толстокишечной микробиоты у больных колоректальным раком до и после операции. В связи с этим **целью исследования** явился поиск корреляций между состоянием кишечной микробиоты и характером осложнений, локализацией опухоли, проводимой периоперационной антибиотикопрофилактикой.

**Материалы и методы.** Проведённое исследование по характеру относится к проспективному сравнительному. Изучена микробиота кишечника у 38 больных колоректальным раком. Среди них женщин оказалось несколько больше чем мужчин – 55,5% (n=21) и 44,5% (n=17) соответственно. Большую часть пациентов (73%) составили люди пожилого и старческого возраста. В исследование включены все пациенты, которым проводили хирургическое вмешательство с диагнозом рак толстой кишки. Исключали пациентов с отдалёнными метастазами.

Опухоль локализовалась в 40% (n=15) случаев в правых отделах толстой кишки, в 26% (n=10) в области ректосигмоидного перехода, в 18% (n=7) в прямой кишке и в 16%

(n=6) – левой половине ободочной кишки. У всех больных опухоль верифицирована как аденокарцинома (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика пациентов по локализации опухоли**

| Локализация опухоли | Число пациентов | % |
|---|---|---|
| Рак правых отделов ободочной кишки | 15 | 40 |
| Рак ректосигмоидного отдела толстой кишки | 10 | 26 |
| Рак прямой кишки | 7 | 18 |
| Рак левых отделов | 6 | 16 |
| **Всего** | **38** | **100** |

У 37% (n=14) больных опухоль стенозировала просвет кишки (просвет не проходим для колоноскопа 1 см в комплексе с клинической картиной субкомпенсированных нарушений кишечной проходимости) и имелись признаки паратуморозного инфильтрата. Неоадьювантная химиолучевая терапия проведена 4 (57%) из 7 больных раком прямой кишки.

Предоперационная подготовка кишечника включала бесшлаковую диету в течение 7 суток перед операцией. Пациентам с опухолями прямой кишки – очистительные клизмы вечером и утром перед операцией. Солевые слабительные не применяли.

Все пациенты были прооперированы в плановом порядке.

Оперативные вмешательства стандартного объёма проведены лапароскопическим доступом в 66% (n=25) случаев, 34% (n=13) больным хирургическое вмешательство выполнено «открытым» способом. Оперативные вмешательства в объёме передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией сопровождались обязательным выведением привентивной трансверзостомы (табл. 2).

Таблица 2

**Объём и способ хирургических вмешательств**

| Характер операции | Лапароскопическая | Открытая |
|---|---|---|
| Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки | 2 | 1 |
| Передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией | 7 | 2 |
| Правосторонняя гемиколэктомия | 9 | 6 |
| Левосторонняя гемиколэктомия | 5 | 1 |
| Операция Гартмана | 2 | 3 |
| **Всего** | **25** | **13** |

Всем больным проводили антибиотикопрофилактику. Наиболее часто применяемая схема: интраоперационно - амписид 1,0 г. Послеоперационно трифамокс 1,5 г. 3 раза в день в течении 3-х суток. У 7 пациентов к данной схеме добавляли метронидазол 400 мг 2 раза в сутки, преимущественно из-за признаков паратуморозного воспаления.

У всех пациентов изучена микрофлора кишки за 7 суток до операции и на 10 сутки после операции.

Взятие, транспортирование и хранение каловых масс проводили в строгом соответствии с методическими рекомендациями «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР (полимеразная цепная реакция) диагностики», разработанными ФБГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, 2012 г.

Контейнер с материалом доставлялся в лабораторию и хранился до начала исследования при температуре 2-8 °С. Время от взятия материала до начала исследования не превышало 48 часов.

Использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов «КОЛОНОФЛОР», который включает: смесь для ПЦР-

амплификации, специфичную для ДНК всех бактерий (общая бактериальная масса); смеси для амплификации, специфичные для каждого выявляемого вида (или группы) бактерий (перечень выявляемых микроорганизмов приведен в табл. 3).

Таблица 3

**Перечень выявляемых микроорганизмов и каналы детекции результатов амплификации**

| № пробирки | Название смеси для амплификации | |
|---|---|---|
| | FAM | HEX |
| 1. | Общая бактериальная масса | - |
| 2. | Lactobacillus spp. | - |
| 3. | Bifidobacterium spp. | - |
| 4. | Escherichia coli | - |
| 5. | Bacteroides fragilis group | - |
| 6. | Faecalibacterium prausnitzii | - |
| 7. | Klebsiella pneumoniae | Klebsiella oxytoca |
| 8. | Candida spp. | Staphylococcus aureus |
| 9. | Escherichia coli enteropathogenic | - |
| 10. | Enterococcus spp. | - |
| 11. | Bacteroides thetaiotaomicron | - |
| 12. | Clostridium difficile | Clostridium perfringens |
| 13. | Proteus spp. | - |
| 14. | Enterobacter spp. / Citrobacter spp. | - |
| 15. | Fusobacterium nucleatum | - |
| 16. | Salmonella spp. | Shigella spp |

**Результаты исследования.** Анализ результатов исследования показал, что изменения в качественном и количественном составе микрофлоры до и после операции выявлены у всех пациентов (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика видов кишечных микроорганизмов в периоперационном периоде**

| Показатель | | До операции | | После операции | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % |
| Общая бактериальная масса | ↑ | 33 | 87 | 29 | 97 |
| Lactobacillus spp. | ↑ | 36 | 95 | 29 | 97 |
| Bifidobacterium spp. | ↑ | 37 | 97 | 26 | 87 |
| Escherichia coli | ↑ | 19 | 50 | 21 | 70 |
| Bacteroides fragilis group | ↑ | 34 | 89 | 20 | 67 |
| Соотношение Bacteroides fragilis/ Faecalibacterium prausnitzii (анаэробный дисбаланс) | ↑ | 12 | 32 | 19 | 63 |
| Enterobacter spp. | ↑ | 27 | 71 | 28 | 93 |
| Escherichi coli enteropathogenic | ↑ | 24 | 63 | 22 | 73 |
| Fusobacterium spp. | + | 13 | 34 | 5 | 17 |
| Clostridium perfringens | + | 12 | 32 | 3 | 10 |
| Klebsiella oxytoca | ↑ | 7 | 18 | 6 | 20 |
| Klebsiella pneumoniae | ↑ | 5 | 13 | 11 | 29 |
| Clostridium difficile | + | 3 | 8 | 10 | 26 |
| Citrobacter spp. | ↑ | 5 | 13 | 6 | 20 |
| Enterococcus spp. | ↑ | 4 | 10 | 7 | 23 |
| Proteus vulgaris | ↑ | 2 | 5 | 2 | 7 |
| Candida spp. | ↑ | 1 | 3 | 2 | 7 |
| Staphylococcus aureus | ↑ | 1 | 3 | 3 | 10 |

*Примечание : «↑» — повышенное количество; «+» — наличие бактерий.*

Преимущественно изменения характеризуются повышением общей бактериальной массы (рис. 1Б), количества Lactobacillus spp (рис. 1В) и Bifidobacterium spp (рис. 1Г), значительным анаэробным дисбалансом (рис. 1Д) и прогрессирующим увеличением количества условно-патогенной флоры. До операции у 87% больных повышена общая бактериальная масса, у 95% - Lactobacillus spp, у 97% - Bifidobacterium. У 32% больных выявлен анаэробный дисбаланс, преимущественно за счет значительного (у 89%) повышения *Bacteroides fragilis* group (рис. 1Е). У половины пациентов до операции увеличено количество Escherichia coli (рис. 1Ж), у 71% - Enterobacter spp (рис. 1З). Из условно-патогенной флоры у 63% выявлен высокий уровень *Escherichi coli* enteropathogenic (рис. 1И), у каждого третьего повышено содержание Fusobacterium spp и

*Clostridium perfringens*. *Clostridium difficile* (рис. 1К) обнаружена у 8% пациентов до операции.

В послеоперационном периоде обращает внимание нарастание анаэробного дисбаланса, который диагностирован у 63% пациентов. При этом количество Lactobacillus spp, Bifidobacterium и *B. fragilis group* оставалось повышенным или нормализуется. Обращает внимание увеличение пациентов с повышенным содержанием *Escherichia coli* (70%), Enterobacter spp (93%), *Escherichi coli* enteropathogenic (73%). Практически у каждого третьего больного после операции выявлен повышенный уровень ***Clostridium difficile****, Klebsiella pneumoniae,* Citrobacter spp и Enterococcus spp.

Многофакторный анализ показал отсутствие статистически значимой зависимости выявленных изменений в микрофлоре от пола и возраста пациентов, объёма и способа оперативных вмешательств, наличия опухолевого стеноза и инфильтрата ($p \geq 0,05$).

Статистически значимыми оказались повышенный уровень Lactobacillus spp, Bifidobacterium и *Bacteroides fragilis* group у всех категорий пациентов, что несколько расходится с данными известных публикаций. Достоверно чаще диагностировался анаэробный дисбаланс в послеоперационном периоде, особенно после антибиотикопрофилактики и терапии. Достоверно чаще диагностированы *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens* у пациентов с опухолями правого фланга толстой кишки ($p \leq 0,05$).

Послеоперационные осложнения возникли у 5 больных (13,2%): 1 – абсцесс малого таза (инфицированная гематома), 2 – воспаление послеоперационной раны и 2 -несостоятельности анастомоза (6%). Летальных исходов не было. Обращает на себя внимание, что все пациенты оперированы лапароскопически. Двум из них была проведена предоперационная химиолучевая терапия.

Детальный анализ изменений в составе микрофлоры у осложнённых больных показал тенденцию к нормализации повышенных значений Lactobacillus spp, Bifidobacterium и Bacteroides fragilis group. При этом больше, чем у остальных пациентов нарастал анаэробный дисбаланс, за счёт доминирования условно-патогенной микрофлоры, оценить значимость конкретных видов которой не представляется возможным из-за малого количества наблюдений (табл. 5).

Таблица 5

**Периоперационная динамика кишечных микроорганизмов у больных (1–5) с послеоперационными осложнениями**

| Показатель | 1-й | | 2-й | | 3-й | | 4-й | | 5-й | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | До | После | До | Посл е | До | После | До | После | До | После |
| Общая бактериальная масса | ↑ | ↑ | N | ↑ | ↑ | N | N | ↓ | ↑ | ↑ |
| Lactobacillus spp. | ↑↑ | ↑ | ↑ | N | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↑ | N |
| Bifidobacterium spp. | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↑ | N | ↑ | ↑ |
| Escherichia coli | N | ↑ | ↑ | ↑↑ | N | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Bacteroides fragilis group | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | N |
| Соотношение Bacteroides fragilis/ Faecalibacterium prausnitzii | N | N | N | ↑ | N | 0 | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ |
| Enterobacter spp. | N | ↑ | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Escherichi coli enteropathogenic | N | ↑ | ↑ | ↑ | N | ↑ | ↑ | 0 | ↑ | ↑ |
| Fusobacterium spp. | 0 | 0 | ↑ | 0 | 0 | 0 | ↑ | 0 | ↑ | 0 |
| Clostridium perfringens | 0 | 0 | ↑ | 0 | ↑ | 0 | ↑ | 0 | 0 | 0 |
| Klebsiella oxytoca | N | ↑ | N | N | N | N | N | N | N | N |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Klebsiella pneumoniae | N | N | N | N | N | N | ↑ | N | N | N |
| Clostridium difficile | 0 | 0 | 0 | ↑ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ↑ |
| Citrobacter spp. | N | N | N | N | ↑ | N | ↑ | N | N | N |
| Enterococcus spp. | N | ↑ | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Proteus vulgaris | N | N | N | N | N | N | ↑ | N | N | N |
| Candida spp. | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Staphylococcus aureus | N | N | N | N | N | N | ↑ | N | N | N |

*Примечание: «↑» — повышенное количество; «↑↑» — значительно повышенное количество; «0» — отсутствие бактерий; «N» — нормальное значение.*

Следует отметить, что бифидобактерии и лактобациллы, которые большинством авторов рассматриваются в качестве индикаторов нормального состояния микробиоценоза кишечника, у пациентов с колоректальным раком были повышены как до-, так и в послеоперационном периоде. Через 1 месяц после операции у 34% (n=13) пациентов присутствовали признаки синдрома раздражённой толстой кишки, большинству из которых в послеоперационном периоде было диагностировано наличие *Clostridium difficile*. Данный факт потребовал проведение декантоминации энтеротропными антибиотиками и назначение пробиотиков.

**Выводы.** Больным раком толстой кишки целесообразно выполнение анализа кала на микробиоту до и после хирургического вмешательства.

1. В случае дооперационного повышения количества условно-патогенной микрофлоры необходимо проводить деконтоминацию энтеротропными антибиотиками или персонализировать антибиотикопрофилактику с обязательным послеоперационным контролем и амбулаторным лечением.

2. В профильных врачебных сообществах необходимо рассмотреть вопрос о включении анализа кишечной микробиоты до и после операции в Стандарты медицинской помощи.

**Обсуждение.** Затронутая нами проблема крайне актуальна в настоящее время. Существует множество публикаций, в которых проводится подробный анализ толстокишечной микробиоты у онкоколопроктологических больных и практически сразу предлагается способ коррекции выявленных изменений - обычно путём комбинации эу- и пробиотика. Таким образом построены практически все отечественные диссертации в контексте затронутой проблемы. Несмотря на это, повседневной работе хирурга, проблема дисбиозов остаётся “тёмной лошадкой”. В стандарты оказания специализированной медицинской помощи больным хирургического профиля и всем категориям пациентов с колоректальным раком не включен ни один метод анализа состояния микрофлоры толстой кишки ни до, ни после операции.

Результаты нашего исследования несколько противоречат данным литературы. Установлено повышенное содержание лакто и бифидофлоры, причем как до, так и после операции. У единичных пациентов они были на нижней границе нормы. Практически у всех больных диагностирован анаэробный дисбаланс, преимущественно за счет повышения количества бактероидов и условно патогенной микрофлоры. Количественный и качественный состав условно-патогенных микробов также отличался от описанных в других работах. Особенно интересен анализ послеоперационной картины кишечного микробиоциноза. У каждого третьего больного, преимущественно с опухолями правого фланга толстой кишки, выявлена *C. difficile* и множество других условно патогенных микробов. При этом, если повышение выявляемости *C. Difficile*, энтерококков, энтеробактера и энтеропатогенной кишечной палочки в послеоперационный период

можно объяснить проводимой антибиотикотерапией, то уменьшение числа *C.perfringens* или фузобактерий требует дополнительного осмысления.

Исследование ставит вопросы, на которые обязательно необходимо найти ответы. Где граница между повышенным количеством условно-патогенных микроорганизмов и инфекцией? Требуется ли предоперационная деконтаминация условно патогенной микрофлоры? Следует ли персонализировать антибиотикопрафлактику с учётом изменений в микробиоте? В чем состоит место и значимость эу- и пробиотиков в периоперационном периоде с учётом полученных результатов?

По данным нашего исследования тяжело сказать о роли дисбиоза в возникших осложнениях. Но очевидно, что состояние микрофлоры перед выпиской больного из стационара требует контроля. У каждого третьего больного диагностировано повышенное содержание условно-патогенных микроорганизмов! Развитие дисбиоза влияет на качество жизни этих пациентов, что требует динамического наблюдения и коррекции в амбулаторных условиях.

**Библиографический список:**

1. Агейченко А. В., Калуцкий П. В., Медведева О. А. и др. Влияние поликомпонентных пробиотиков на состав микробио- ценоза кишечника при экспериментальном дисбиозе // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2014. № 4. С. 80–84.

2. Афанасьева З. А., Старостина М. А., Губаева М. С. и др. Био- ценоз кишечника у больных колоректальным раком // Практ. мед. 2012. № 12. С. 97–99.

3. Ерюхин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. Хирургические инфекции: Руководство для врачей / Под ред. И. А. Ерюхина. СПб.: Питер, 2003. 864 с.

4. Жуков В. И., Перепадя С. В., Зайцева О. В. и др. Исследование профиля микробиоценоза кишечника у больных колоректаль- ным раком // Украинск. мед. альманах. 2010. № 2. С. 146–148.

5. Жуков В. И., Перепадя С. В., Зайцева О. В. и др. Особенности микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком // Пробл. мед. 2010. № 1. С. 8–9.

6. Захаренко А. А., Суворов А. Н., Шлык И. В. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции // Колопроктология. 2016. № 2. С. 48–56.

7. Суворов А. Н., Симаненков В. И., Сундукова З. Р. и др. Способ получения аутопробиотика на основе Enterococcus faecium, представителя индигенной микрофлоры кишечника хозяина // Вестн. Росс. акад. мед. наук. 2013. № 2. С. 56–62.

8. Borges-Canha M., Portela-Cidade J. P., Dinis-Ribeiro M. et al. Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2015. Vol. 107, № 11. P. 659–671.

9. Lopez J., Grinspan A. Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease // Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12, № 6. P. 374–379.

10. Wang X., Huycke M. M. Colorectal cancer: role of commensal bacteria and bystander effects // Gut. microbes. 2015. Vol. 6, № 6. P. 370–376. Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. — М.: Миклош, 2007. — С. 256-268.

11. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб.: Питер, 2000. – С. 224.

12. Andersson R. // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32, N 11. – P.1073–1083.

13. Bengmark S. // Clin. Nutrition. – 1996. – Vol.15. – P.1–10.

14. Коршунов В.М., Смеянов В.В., Ефимов Б.А. // Вести РАМН.–1996. – №2.– С. 60–65.

15. Fuller R., Gibson G.R. // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32, suppl. 222. – P.18–32.

16. Лобзин Ю.В., Макарова В.Г., Коровякова Е.Р. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т.8, №3. – С. 64–66.