

Роль пробиотической терапии в лечении рецидива и поддержании ремиссии язвенного колита

А.В. Казарина, Р.С. Назарбекова, Н.И. Овчинникова, Т.В. Волошейникова, И.А. Овсянникова, Е.В. Балицкий, Э.П. Яковенко

ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Рассматривается роль нарушений состава толстокишечной микрофлоры в патогенезе язвенного колита (ЯК) и значение пробиотической терапии в терапии рецидива и поддержании ремиссии заболевания. Было установлено, что у всех больных язвенным колитом с тотальным и у 92% — с левосторонним поражением толстой кишки имелись нарушения нормального состава кишечной микрофлоры с наличием условно-патогенных штаммов. Выявлена прямая зависимость между степенью эндоскопической активности, протяжённостью поражения слизистой оболочки и выраженностью дисбактериотического процесса в толстой кишке. Определена роль нарушений толстокишечной микрофлоры в патогенезе развития эндогенной интоксикации, оцениваемой по уровню общей и эффективной концентрации альбумина в крови у пациентов ЯК.

Проведен сравнительный анализ эффективности трех схем комплексной противорецидивной и последующей поддерживающей терапии больных язвенным колитом. Показано, что использование в терапии ЯК пробиотиков является патогенетически обоснованным и оптимальная схема терапии, направленная на нормализацию кишечной микрофлоры должна включать короткие курсы кишечных антисептиков с последующим приемом пробиотиков в течение длительных сроков.

Ключевые слова: язвенный колит, пробиотики

Role of probiotic therapy in the treatment of relapse and the maintenance of the remission of UC

A.V. Kazarina, R.S. Nazarbekova, N.I. Ovchinnikova, T.V. Volosheynikova, I.A. Ovsyannikova, E.V. Balitskiy, E.P. Yakovenko

«Clinical hospital» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow

Pirogov's Russian State Medical University, Moscow

Summary

The role of colon microflora disorders in the pathogenesis of ulcerative colitis (UC) and importance of probiotic therapy in the prevention of relapses and maintenance of the disease remissions is considered. It was determined, that all patients with total and in 92 %-left-sided UC appeared to have derangement of colon microflora with the presence of conditionally pathogenic microorganisms. Close correlation between the grade of endoscopic activity, extent of mucosal involvement and the degree of gravity of colon dysbiosis was identified. The role of colon microflora disorders in the pathogenesis of the systemic endotoxemia, estimated by total and effective serum albumin concentrations in patients with UC, was defined.

The comparative analysis of efficacy of three complex antirelapse and remission-maintaining therapy schemes in patients with UC was carried out. It is indicated, that inclusion of probiotic therapy at treatment course of UC is pathogenically well-grounded and optimal therapy scheme, directed toward normalization of colon

microflora, must include short courses of intestinal antiseptics followed by a treatment with probiotics over a long period of time.

Key words: UC, probiotics

Координаты для связи с автором: 107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Язвенный колит представляет собой одну из наиболее сложных и не решённых проблем современной гастроэнтерологии. По тяжести течения, частоте осложнений и потери трудоспособности в молодом возрасте он занимает одно из первых мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. В лечении язвенного колита с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты достигнут определённый прогресс, но у значительной части больных эффективность данной терапии остаётся низкой, что требует разработки новых терапевтических направлений [2].

Современные клинические и экспериментальные исследования подтверждают важную роль интестинальной микрофлоры в патогенезе воспалительных заболеваний кишки [10, 18]. Так, изменение микробных популяций в кишечных биотопах у лиц с генетической предрасположенностью вызывает срыв регуляторных механизмов, сдерживающих иммунные реакции на кишечные бактерии [14]. В результате, при воспалительных заболеваниях кишечника формируется aberrantный иммунный ответ на внутрипросветные антигены, например, на резидентные кишечные бактерии с потерей толерантности макроорганизма к нормальной кишечной флоре [11, 16, 21]. О иммунологических нарушениях при язвенном колите свидетельствуют высокие титры антител к кишечным бактериям и белкам кишечного эпителия, что при условии потери толерантности к нормальной микрофлоре может способствовать развитию аутоиммунной ответной реакции, направленной против слизистой оболочки кишечника [12, 19, 20].

У больных язвенным колитом актуальной и мало изученной проблемой остается эндогенная интоксикация, в патогенезе которой важнейшую роль играет нарушение нормального состава и транслокация кишечной микрофлоры за пределы кишки. Следовательно, поиск оптимальных терапевтических схем, направленных на восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры с использованием пробиотиков представляется одним из перспективных подходов к лечению язвенного колита.

Цель работы — изучить клиническую эффективность комбинированной терапии, включающей бифидумсодержащий пробиотик на течение рецидива и стойкость клинической ремиссии язвенного колита.

Задачи исследования:

1. Изучить состав кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом и определить взаимосвязь между протяжённостью воспалительного процесса в толстой кишке

и степенью выраженности дисбактериоза кишечника.

2. Изучить показатели эндогенной интоксикации в зависимости от протяжённости поражения толстой кишки и степени нарушения толстокишечной микрофлоры.

3. Оценить терапевтическую эффективность бифидум-содержащего пробиотика Пробифор в комплексном лечении рецидива и поддержании ремиссии язвенного колита.

Материал и методы исследования

В открытое исследование было включено 125 пациентов с левосторонней и тотальной формой язвенного колита средней степени тяжести (77 мужчин, 48 женщин, средний возраст 38,5 лет). Критериями включения были: 1) наличие тотального или левостороннего язвенного колита средней степени тяжести, подтвержденного результатами эндоскопического и морфологического исследования; 2) отсутствие сопутствующих заболеваний и ментальных нарушений, препятствующих обследованию и требующих дополнительной терапии; 3) подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: 1) дистальный ограниченный колит (проктит и проктосигмоидит); 2) тяжёлое течение язвенного колита; 3) наличие осложнений (токсическая дилатация толстой кишки; перфорация толстой кишки; кишечное кровотечение; сепсис; стриктуры и стенозы толстой кишки; воспалительные полипы толстой кишки; тромбозы и тромбоземболии; рак толстой кишки) и тяжёлых системных поражений, требующих дополнительной терапии; 4) наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время и в анамнезе.

После одобрения локальным этическим комитетом и получения согласия на участие в исследовании больные в зависимости от применяемых схем лечения были распределены на три группы. Пациенты всех групп получали стандартную базисную терапию, включающую в фазу обострения: 1) месалазин (салофальк) 4 г/в сутки; 2) преднизолон 20–40 мг/в сутки с постепенным уменьшением дозы и отменой препарата. После наступления клинической ремиссии пациенты переводились на поддерживающую терапию с использованием салофалька 2 г/в сутки в течение года и более. Первой группе больных в период обострения дополнительно назначались цiproфлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, затем пробиотик Пробифор по 10 доз 3 раза в сутки в течение месяца. Поддерживающая терапия наряду с салофальком включала пробифор по 10 доз 3 раза в день тридцатидневными курсами с интервалом в три месяца, а также в режиме «по требованию» в течение 5–7 дней в случае появления жидкого стула.

В схему лечения рецидива ЯК у пациентов второй группы наряду со стандартной базисной терапией входили цiproфлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в сочетании с

метронидазолом 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, поддерживающая терапия была стандартной.

Пациенты третьей группы получали только стандартную базисную противорецидивную и поддерживающую терапию.

Больные обследовались по единой программе, включающей клинико-эндоскопические, микробиологические и лабораторные исследования, проводимые до, через месяц и год от начала терапии, исключая бактериологический анализ кала, который назначался дважды: до и по окончании наблюдения. Клиническое исследование больных язвенным колитом включало анализ жалоб, анамнестических и физикальных данных, осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки. Колоноскопию выполняли с помощью диагностических видеоколоноскопов производства фирмы «Olympus GF-401» (Япония). У всех больных при колоноскопии была взята биопсия из наиболее поражённого участка слизистой оболочки средней трети сигмовидного отдела толстой кишки.

Для оценки степени тяжести рецидива и эндоскопической активности язвенного колита использовалась классификация, предложенная М.Х. Левитаном с соавторами, в соответствии с которой выделяются 3 степени тяжести (легкая, средне-тяжелая и тяжелая) и активности (низкая, умеренная и высокая) процесса [6].

Бактериологическое исследование кала проводилось по методике, а интрепритация полученных результатов по критериям, разработанным Московским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. Степень выраженности нарушений состава микрофлоры толстой кишки основывалась на классификации В.М. Бондаренко [3].

Параметры эндогенной интоксикации оценивались по следующим показателям: эффективная концентрация альбумина (ЭКА, г/л), общая концентрация альбумина (ОКА, г/л), которые измеряли на анализаторе АКЛ-01 с помощью флуоресцентного зонда по методике, разработанной Г.Е. Добрецовым с соавторами [5]. Определение резерва связывания альбумина (РСА) вычислялось по формуле: $РСА = ЭКА/ОКА \times 100 \%$.

Для выявления сопутствующих заболеваний всем больным язвенным колитом при первичном исследовании были выполнены эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

При статистической обработке полученных результатов использовались программы для IBM PC «Primer of Biostatistics» version 4.03 by Stanton A. Glantz (X² и t-тест Стьюдента).

Результаты собственных исследований. Включенные в исследование больные в группах были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. По результатам посевов кала на дисбактериоз у 92% больных левосторонним и у 100% – тотальным язвенным колитом выявлены нарушения нормального состава толстокишечной микрофлоры.

Таблица 1

Степень выраженности дисбиотических нарушений у больных ЯК первой, второй и третьей групп до лечения

Признаки	Количество больных с наличием признака в группах						Всего N = 125	
	Первая (n=42)		Вторая (n=42)		Третья (n=41)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дисбактериоз I степени	3	7,1	9	21,4	4	9,8	16	12,8
Дисбактериоз II степени	31 ²	73,9	20 ^{1,3}	47,6	29 ²	70,7	80	64
Дисбактериоз III степени	5	11,9	12	28,6	8	19,5	25	20
Нормальная микрофлора	3	7,1	1	2,4	0	0	4	3,2

Примечание. В данной и последующих таблицах верхний индекс обозначает номера граф, показатели которых имеют статистически достоверные различия.

Степень выраженности дисбиотических нарушений у исследуемых больных в зависимости от эндоскопической степени активности язвенного колита

Эндоскопическая степень активности ЯК	Количество больных с наличием признака									
	Дисбактериоз I степени n=16		Дисбактериоз II степени n=80		Дисбактериоз III степени n=25		Отсутствие дисбактериоза n=4		Всего n=125	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкая	5 ⁴	31,3	0	0	0	0	4 ¹	100	9	7,2
Умеренная	11 ³	68,7	63 ³	78,8	2 ^{1,2}	8	0	0	76	60,8
Высокая	0	0	17 ³	21,3	23 ²	92	0	0	40	32

Таблица 3

Уровень ЭКА пациентов первой, второй и третьей групп в зависимости от степени дисбактериоза кишечника

Группы пациентов	Уровень ЭКА		
	Дисбактериоз I степени	Дисбактериоз II степени	Дисбактериоз III степени
Первая (n=42)	29,2±2,1 ^{2,3}	27,8±1,9 ^{1,3}	20,9±2,1 ^{1,2}
Вторая (n=42)	28,7±1,9 ^{2,3}	27,4±2,0 ^{1,3}	25,6±1,7 ^{1,2}
Третья (n=41)	28,9±1,6 ^{2,3}	27,7±2,1 ^{1,3}	25,2±2,8 ^{1,2}

Степень выраженности дисбактериоза толстой кишки у наблюдаемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1 у большинства больных наблюдаемых групп до лечения выявлялись выраженные нарушения в составе кишечной

микрофлоры с наличием условно – патогенных бактерий (дисбактериоз II и III степени).

При сопоставлении результатов эндоскопического исследования слизистой оболочки толстой кишки и микробиологического анализа кала выявлена положительная корреляция между выраженностью нарушений кишечной микрофлоры и степенью активности процесса. Так, у пациентов с дисбактериозом I степени преобладала низкая, с дисбактериозом II степени – умеренная, с дисбактериозом III степени – высокая степень эндоскопической активности ЯК (табл. 2).

Таким образом, результаты собственных исследований свидетельствуют о прямой зависимости степени выраженности дисбиотических нарушений и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, что может свидетельствовать о роли дисбактериотического процесса в патогенезе язвенного колита.

У наблюдаемых пациентов как с левосторонней, так и тотальной формой ЯК в фазе обострения было выявлено существенное снижение уровня эффективной и общей концентрации альбумина, а также резерва связывания альбумина по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о наличии синдрома эндогенной интоксикации. Степень выраженности синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с тотальным колитом оказалась достоверно выше, чем с левосторонним поражением кишки (рис. 1).

В наблюдаемых группах пациентов выявлена следующая закономерность: по мере нарастания степени толстокишечного дисбактериоза снижался уровень эффективной концентрации альбуминов, которая является основным показателем в оценке эндогенной интоксикации (табл. 3).

Как следует из данных, представленных в таблице 3, у пациентов первой, второй и третьей группы уровень ЭКА был максимальным при дисбактериозе I и минимальным – III степени. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в формировании эндогенной интоксикации существенную роль играет нарушение состава кишечной микрофлоры.

Динамика степени выраженности дисбактериоза кишечника через год от начала терапии в наблюдаемых группах больных представлена в таблице 4.

Как следует из данных, представленных в таблице 4, частота нормализации кишечной микрофлоры, зависела от используемых терапевтических схем. Так, к окончанию наблюдения во всех группах увеличилось количество боль-

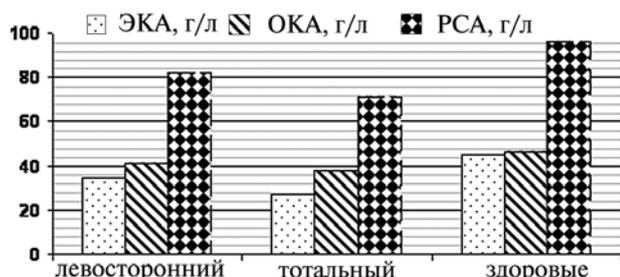


Рис.1. Показатели эффективной (ЭКА) и общей (ОКА) концентрации, а также резерва связывания альбумина (РСА) у больных с левосторонним и тотальным колитом средней степени тяжести

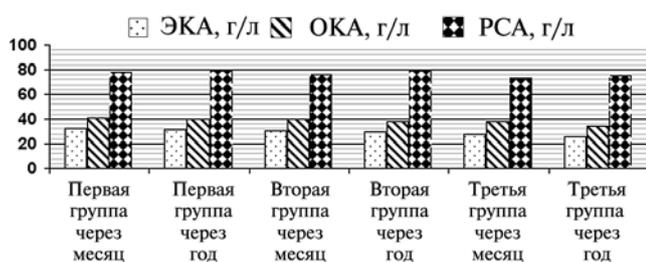


Рис.2. Показатели эффективной (ЭКА) и общей (ОКА) концентрации, а также резерва связывания альбумина (РСА) у наблюдаемых больных в процессе лечения



Рис.3. Эффективность проводимой терапии к окончанию наблюдения в группах больных

Динамика дисбиотических нарушений у наблюдаемых больных первой, второй и третьей групп через 1 год от начала лечения

Показатели	Количество больных с наличием признака в группах					
	Первая группа (n=42)		Вторая группа (n=42)		Третья группа (n=41)	
	п	%	п	%	п	%
Дисбактериоз I степени	21 ³	50	23 ³	54,7	21 ^{1,2}	4,9
Дисбактериоз II степени	2 ³	4,8	7 ³	16,7	30 ^{1,2}	73,2
Дисбактериоз III степени	0	0	5 ¹	11,9	9 ¹	21,9
Нормальная микрофлора	19 ^{2,3}	45,2	7 ^{1,3}	16,7	0	0

ных с нормальным составом кишечных бактерий и снижением степени выраженности кишечного дисбактериоза. Однако, у пациентов первой группы, получавших антибактериальные препараты с последующим назначением на протяжении года пробиотика Пробифор, терапевтический эффект оказался наиболее выраженным. Так, нормализация состава кишечных бактерий и дисбактериоз I степени наблюдались соответственно у 45,2% и 50% больных первой, у 16,7% и 54,7% – второй и у 0 и 4,9% – третьей группы больных. Таким образом, у всех пациентов третьей группы, которым не проводилась терапия, направленная на коррекцию микрофлоры кишечника к окончанию наблюдения сохранялись дисбиотические нарушения.

Уровень эндогенной интоксикации через месяц и год от начала лечения снизился во всех исследуемых группах независимо от типа проводимой терапии. Однако, показатели ЭКА, ОКА, РСА в первой группе оказались значительно выше, чем во второй и третьей, а во второй – существенно выше, чем в третьей. Следовательно, последовательное включение в базисную терапию язвенного колита кишечных антисептиков и пробиотиков (препарата Пробифор) способствовало существенному снижению уровня эндогенной интоксикации (рис. 2).

При оценке эффективности проводимой терапии к окончанию наблюдения оказалось, что частота ремиссии в первой группе составила 78,6%, во второй – 57,2%, в третьей – 46,3%. Рецидив язвенного колита в третьей группе наблюдался в четыре раза чаще, чем в первой и в 1,3 раза чаще, чем во второй группах (рис. 3).

Таким образом, при проведении комплексной терапии, включающей коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника, отмечено существенное повышение эффективности лечения ЯК. Полученные данные подтверждают роль нарушений кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания и целесообразность использования пробиотиков в противорецидивной и поддерживающей терапии ЯК.

Обсуждение полученных результатов

Так как, одной из современных концепций патогенеза язвенного колита является изменение микробных популяций и аберрантный иммунный ответ на находящиеся внутри просвета кишки антигены резидентных бактерий [12, 18], в нашей работе особое внимание было отведено изучению нарушений микробиоценоза толстой кишки и их связи с развитием эндотоксикоза и течением заболевания. Полученные нами результаты свидетельствуют, что при обострении язвенного колита у подавляющего большинства пациентов (96,8%) выявляется избыточный рост условно-патогенных бактерий на фоне угнетения симбионтной микрофлоры (бифидобактерий и лактобактерий). При этом степень выраженности дисбиотических нарушений не зависела от протяженности патологического процесса, но имела четкую взаимосвязь с активностью ЯК, что подтверждает роль дисбактериотического процесса в патогенезе формирования воспалительного процесса в слизистой оболочке. Получен-

ные нами данные совпадают с литературными о наличии выраженного дисбиоза и сенсбилизации макроорганизма к кишечной микрофлоре при язвенном колите [1, 17].

В настоящее время механизмы развития эндотоксикоза у больных ЯК остаются не изученными, в связи с чем нам показалось важным исследовать показатели эндогенной интоксикации в зависимости от протяженности патологического процесса и степени выраженности нарушения состава кишечной микрофлоры. В оценке эндогенной интоксикации нами использовались современные показатели и методики их определения, разработанные Г.Е. Добрецовым и соавт. [5], из которых ведущая роль принадлежит исследованию эффективной концентрации альбумина, отражающей количество оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров связывания. Полученные нами данные о существенном снижении уровня ЭКА при тотальной форме заболевания, а также при увеличении степени выраженности дисбактериоза могут быть объяснены транслокацией кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности во внутреннюю среду с последующим развитием эндогенной интоксикации. Известно, что при язвенном колите отмечается снижение колонизационной резистентности слизистой оболочки, приводящее к появлению в кишке потенциально патогенных микроорганизмов и их транслокации во внутренние органы с развитием гнойно-воспалительных процессов и септицемии; усиливается обмен генов антибиотикорезистентности и патогенности между бактериальными популяциями [8, 13].

Учитывая важную роль дисбактериоза кишечника в патогенезе ЯК нами исследована эффективность терапии, направленной на нормализацию кишечной микрофлоры, которая включала в период обострения заболевания назначение антибактериальных препаратов в течение 10 дней с последующим приемом пробиотика Пробифор месячными курсами ежеквартально в течение года (пациенты первой группы). В группах сравнения (больные второй и третьей группы) терапия пробиотиками не проводилась, но пациентам второй группы в период обострения назначался десятидневный курс антибактериальными средствами. В итоге, через год от начала терапии у значительной части пациентов первой группы в отличие от групп сравнения отмечена нормализация состава кишечных бактерий, повышение уровня ЭКА, свидетельствующего о снижении эндотоксикоза и у 78,6% из них в течение года сохранялась ремиссия заболевания. В тоже время эффективность терапии во второй группе больных, получавших в период рецидива помимо базисной терапии антибиотика без последующего назначения Пробифора, оказалась существенно выше в сравнении с третьей группой, находящейся на стандартном базисном лечении.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что прием антибактериальных препаратов хотя и способствует элиминации условно – патогенной микрофлоры и снижению эндотоксикоза, однако без последующего приема пробиотиков результат терапии остается недостаточно

эффективным. Известно, что антибиотики изменяют активность тканевых ферментов, многие из них, подавляя хемотаксис и продукцию антител, угнетают иммунную реактивность, и в отличие от пробиотиков они не участвуют в модуляции иммунного ответа и стимуляции противомикробной защиты [9].

Использованию пробиотиков, препаратов содержащих живые штаммы нормальных кишечных бактерий, в нормализации состава микрофлоры кишечника, в том числе и у пациентов ЯК, посвящена обширная литература [4, 7, 10, 15]. Важным механизмом действия пробиотиков является антагонистический эффект в отношении патогенных и условно — патогенных штаммов кишечной микрофлоры, обусловленный действием метаболитов нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота. Короткоцепочечные жирные кислоты являются основным источником питания эпителия кишки, способствуя его регенерации и росту и нормализации функций СО кишечника; улучшают всасывание электролитов и воды; участвуют в адаптации толстой кишки к его содержимому; влияют на моторику желудочно-кишечного тракта, а именно, снижают тонус желудка и замедляют эвакуацию, препятствуют забросу толстокишечного содержимого в тонкую кишку, в высоких концентрациях ингибируют моторику толстой кишки. Молочная кислота подавляет рост и колонизацию СО патологической микрофлорой, препятствуя ее адгезии к кишечному эпителию, способствует восстановлению нормального состава кишечных бактерий. Пробиотики участвуют в стабилизации эпителиального барьера, предотвращая транслокацию бактерий во внутреннюю среду, снижая уровень эндогенной интоксикации. Механизм действия пробиотиков обусловлен также конкуренцией с патологической микрофлорой за нутриенты. Так, даже кратковременное лишение только одного питательного субстрата, необходимого для жизнедеятельности определенного вида кишечной микрофлоры, приводит к подавлению его роста.

Важная роль в механизме действия пробиотиков отводится стимуляции иммунного ответа слизистых оболочек желудочно — кишечного тракта и других органов. Данные литературы свидетельствуют, что обогащение кишечной микрофлоры пробиотиками может усилить иммунные реакции и, в первую очередь, продукцию секреторного иммуноглобулина А, что предотвращает колонизацию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта патогенными и условно патогенными бактериями.

Следовательно, использование у больных ЯК пробиотиков является патогенетически обоснованным и оптимальная схема терапии, направленная на нормализацию кишечной микрофлоры у данных пациентов должна включать короткие курсы кишечных антисептиков с последующим приемом пробиотиков в течение длительных сроков.

Выводы

1. У всех больных с тотальным и 92% больных с левосторонним поражением толстой кишки выявлено нарушение нормального состава кишечной микрофлоры с наличием условно-патогенных штаммов у 68% и 79% соответственно.

2. Низкий уровень эффективной концентрации альбумина, свидетельствующий о наличии синдрома эндогенной интоксикации, имел прямую корреляционную связь с объемом поражения толстой кишки и степенью выраженности нарушений толстокишечной микрофлоры.

3. Комплексная терапия язвенного колита с включением бифидумсодержащего пробиотика Пробиофор оказалась эффективной в восстановлении кишечной микрофлоры, нормализации показателей эндогенной интоксикации и

способствовала сохранению клинко-эндоскопической ремиссии в течение года у 78,6 % наблюдаемых больных.

Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР, 2001. — 500 с.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: Триада, 2002.
3. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1998. — Т.8, № 1. — С. 66–70.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. Методическое пособие. М. 2006. 15 с.
5. Добрецов Г.Е. Развитие исследований связывающих центров альбумина. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. — М., «Ириус». — 1998. — с. 20–28.
6. Левитан М.Х., Фёдоров В.Д., Капуллер Л.Л. «Неспецифические колиты». М. Медицина. — 1980. — 280 с.
7. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза кишечника. // Российский гастроэнтерологический журнал. — 1999. — № 4. — с. 49–55.
8. Подопригора Г.И. Иммунные и неспецифические механизмы колонизационной резистентности. // Антибиотики и колонизационная резистентность. Под ред. Б.А.Шендерова. — М. — 1990. — Вып.19. — с. 14–15.
9. Шенкман З. Бактериальные эндотоксины и медиаторные системы макроорганизма // Успехи современной биологии, 1991.Т.1, — № 3. — с. 43–48.
10. Balfour Sartor R. Targeting enteric bacteria in treatment of inflammatory bowel diseases: why, how, and when. // Gastroenterol. — 2003. — Vol.19. — P. 358–365.
11. Duchmann R., May E., Heike M., Knolle P., Neurath M., Meyer zum Buschenfelde K.H. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans. Gut 1999. — Vol.44. — P. 812–818.
12. Duchmann R., Kaiser I., Hermann E., Mayet W., Ewe K., Meyer zum Buschenfelde K.H. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. // Clin Exp Immunol. 1995. — Vol. 102. — P. 448–455.
13. Franc J.F. Mechanisms of pathogen inhibition by Lactic Acid Bacteria// 7th Intern. Symp. Lactic Acid Bacteria and human Health. — 1998. — September 12.
14. Farrell R. J., Peppercorn M.A.. Ulcerative colitis// The Lancet 2002; Vol. 359/ P. 331–340.
15. Fuller R., Gibson G.R. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. Scand J. Gastroenterol. — 1997. — Vol.32, (suppl.222). — P. 28–31.
16. McCracken V.J., Gaskins H.R. Probiotics and the immune system. In: Tannock G.W., ed. Probiotics: a critical review. Norfolk, United Kingdom: Horizon Scientific Press. — 1999. — P. 85–111.
17. Powrie F. T-cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles // Immunity. — 1995. — Vol.3. — P. 171–174.
18. Sartor R.B. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 1997. — Vol. 92. — P. 5–11.
19. Sartor R.B. Targeting enteric bacteria in treatment of inflammatory bowel diseases: why, how, and when. // Gastroenterol. — 2003. — Vol.19. — P. 358–365.
20. Saxon A., Shanahan F., Landers C., et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. J Allergy Clin Immunol. — 1990. — Vol.86. — P. 202–210.
21. Targan S.R. The search for pathogenic antigens in ulcerative colitis. // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 1099–1100.