

БАКТЕРИОФАГИ. ЧТО МЫ ЗНАЕМ О НИХ?

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАГОТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Бактерии, резистентные к большинству или ко всем из всех известных антибиотиков, вызывают все более серьезные проблемы. Это увеличивает риск возврата медицинского сообщества к проблемам того периода, когда антибиотики были неизвестны и широко распространены неизлечимые инфекции и эпидемии. Несмотря на интенсивную работу ведущих химиков и фармацевтов всего мира, за последние 30 лет резко снизился синтез новых классов антибиотиков, и в ближайшее время не предвидится поступления в клиническую практику принципиально новых представителей антибактериальных средств. Есть надежда, что вновь обнаруженная возможность полностью секвенировать микробные геномы и определять молекулярные основы патогенности откроет новые пути лечения инфекционных заболеваний, но все с большим рвением идет поиск других подходов к этой проблеме.

Ключевые слова: бактериофаги, дисбиоз, фаготерапия, дети

Одним из результатов такого поиска является вновь возникший интерес к возможностям терапевтического использования бактериофагов (от бактерии и греч. phagos – пожиратель; букв. – пожиратели бактерий) – специфических вирусов, которые атакуют только бактерии и убивают патогенные микроорганизмы. Бактериофаги обладают способностью проникать в бактериальные клетки, репродуцироваться в них и вызывать их лизис.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

В 1896 г. Эрнест Ханкин сообщил, что воды рек Ганга и Джамна в Индии обладают значительной антибактериальной активностью, которая сохранялась после прохождения через фарфоровый фильтр с порами очень малого размера, но устранялась при кипячении. Наиболее подробно изучал он действие неизвестной субстанции на *Vibrio cholerae* и предположил, что она ответственна за предупреждение распространения эпидемий холеры, вызванных употреблением воды из этих рек. Однако в последующем он не объяснил этот феномен.

В 1898 г. впервые перевиваемый лизис бактерий (сибиреязвенной палочки) наблюдал русский микробиолог Н.Ф. Гамалея.

Официально бактериофаги были открыты почти через 20 лет независимо друг от друга Ф. Туортом совместно с А. Лондом и Ф. Д'Эрелем как фильтрующиеся, передающиеся агенты разрушения бактериальных клеток. Английский ученый Ф. Туорт в 1915 г. описал явление лизиса у гнойного стафилококка и открыл первый «вирус, пожирающий бактерии», когда наблюдал любопытное дегенеративное изменение – лизис в культурах стафилококков из лимфы теленка. С его именем связано название «феномен Туорта». В 1917 г. Феликс Д'Эрель делает аналогичное открытие, именно он дал им название «бактериофаги» – используя суффикс «фаг» не в его прямом смысле «есть», а в смысле развития за счет чего-то.

В 1980-е гг. эффективность лечения антибиотиками значительно понизилась, бактерии активно вырабатывают лекарственную устойчивость. Чтобы создать новый сильнодействующий антибиотик, фармацевтические компании сегодня должны в среднем потратить 10 лет и 800 млн долл. Это послужило поводом к повышенному интересу к фаговой терапии. В начале 2000-х гг. Гленн Моррис, сотрудник Университета Мэриленд (США), совместно с НИИ бактериофагов, микробиологии и вирусологии в Тбилиси наладил испытания фаговых препаратов для получения лицензии на их применение в США. И уже в июле 2007 г. бактериофаги одобрены для использования в США. На протяжении последних нескольких лет исследования

свойств бактериофагов проводятся в России, Грузии, Польше, Франции, Германии, Финляндии, Канаде, США, Великобритании, Мексике, Израиле, Индии, Австралии.

■ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАГОВ

Применение современных электронных микроскопов, а также усовершенствование методов приготовления препаратов для электронной микроскопии позволили более детально изучить тонкую структуру фагов. Оказалось, что она весьма разнообразна и у многих фагов более сложна, чем структура вирусов растений и ряда вирусов человека и животных. Бактериофаги, как и другие вирусы, несут свою генетическую информацию в форме ДНК либо РНК. Большинство бактериофагов имеют хвостики, кончики которых прикреплены к конкретным рецепторам, таким как молекулы углеводов, белков и липополисахаридов на поверхности бактерии-хозяина. Бактериофаг впрыскивает свою нуклеиновую кислоту в хозяина, где он использует генетический механизм хозяина, чтобы реплицировать свой генетический материал, и считывает его, чтобы сформировать новый фагокапсульный материал для создания частичек нового фага. Число фагов, произведенных в течение единичного цикла инфекции (размер выхода), варьирует между 50 и 200 новыми фаговыми частицами.

Фаги обладают строгой специфичностью, т. е. способны паразитировать только в определенном виде микроорганизмов: стрептококках, стафилококках и т. д. Фаги с более строгой специфичностью, которые паразитируют только на определенных представителях данного вида, называются типовыми. Фаги, которые лизируют микроорганизмы близких видов, например видов, входящих в род возбудителей дизентерии (шигелл), называются поливалентными.

■ ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАГОВ

Фаготерапия (применение бактериальных вирусов для лечения бактериальных инфекций) была проблемой, весьма интересующей ученых еще 60

лет назад. Открытие пенициллина и других антибиотиков в 1940-х гг. обеспечило более результативный и многосторонний подход к подавлению вирусных заболеваний и спровоцировало к закрытию работ в данной области.

В связи с катастрофически возрастающей антибиотикорезистентностью и отсутствием в ближайшей перспективе новых антибактериальных средств возродился активный интерес к фаготерапии.

■ Фаготерапия может использоваться профилактически с целью борьбы с распространением инфекционного заболевания там, где источник идентифицирован на ранней стадии, или там, где вспышки случаются внутри сравнительно закрытых организаций, таких как школы или детские сады

Научные данные последних десятилетий доказывают, что в отличие от антибиотиков препараты бактериофагов имеют следующие положительные качества:

■ размножаясь, они самостоятельно регулируют свою численность (увеличивая или уменьшая ее), поскольку размножаются только до тех пор, пока имеются чувствительные бактерии, а затем постепенно элиминируются из организма и окружающей среды;

■ они гораздо более специфичны, чем большинство антибиотиков; будучи нацелены на конкретные проблемные бактерии, вызывают гораздо меньшее повреждение нормального микробного баланса организма. Бактериальный дисбаланс, или «дисбиоз», вызванный лечением многими антибиотиками, может привести к серьезным вторичным инфекциям с участием достаточно резистентных бактерий, увеличивающим затраты на лечение и летальность. Специфические проблемы, возникающие в результате, включают инфекции, вызванные псевдомонадами, трудно поддающиеся лечению, и *Clostridium difficile*, причину серьезной диареи и псевдомембранозного колита;

■ фаги имеют возможность использовать в качестве мишеней рецепторы на бактериальной поверхности, участвующие в патогенезе, а это означает, что вирулентность любых резистентных к ним мутантов ослаблена;

■ в отношении фаговой терапии описано мало побочных эффектов;

■ фаговая терапия была бы особенно применима для лиц с аллергией к антибиотикам;

■ должным образом селекционированные фаги можно легко использовать профилактически, способствуя предотвращению бактериальных заболеваний у людей или животных при контакте с микробами, либо для санации больниц и борьбы с госпитальными инфекциями;

■ фаг можно использовать либо независимо, либо в сочетании с другими антибиотиками, с целью уменьшения вероятности развития резистентности бактерий;

■ фаги не воздействуют на нормофлору кишечника и препараты эубиотиков и пробиотиков, что дает возможность для их совместного применения.

Обладая широким спектром антибактериальной активности и клинической эффективности, бактериофаги эффективны против лекарственно-устойчивых организмов, что предоставляет возможность расценивать их как аналоги или заменители антибиотиков и средства противосептической терапии (табл. 1).

Фаготерапия может использоваться профилактически с целью борьбы с распространением инфекционного заболевания там, где источник идентифицирован на ранней стадии, или там, где вспышки случаются внутри сравнительно закрытых организаций, таких как школы или детские сады.

Активность лечебно-профилактических бактериофагов при инфекционных болезнях пищеварительной системы, гнойно-септических заболеваниях кожных покровов, кровеносной системы, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы (более 180 нозологических единиц заболеваний, вызванных бактериями *Klebsiella*, *Escherichiae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Enterobacter*) довольно высока – от 72 до 90% – и часто является

единственным эффективным лечебным средством. Также это касается штаммов больничного происхождения, характеризующихся множественной устойчивостью к антибиотикам.

■ Лечебно-профилактические препараты бактериофагов составлены из поликлональных патогенных бактериофагов, активных в отношении широкого спектра антибиотикоустойчивых бактерий

■ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ

Лечебно-профилактические препараты бактериофагов составлены из поликлональных патогенных бактериофагов, активных в отношении широкого спектра антибиотикоустойчивых бактерий. По составу различают поливалентные (активные по отношению к различным видам и сероварам одного возбудителя) и комбинированные (с содержанием фагов к нескольким возбудителям) бактериофаги, что позволяет получить лечебный эффект при наличии микробных ассоциаций. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России выпускает большой спектр лекарственных бактериофагов: Стафилококковый, Стрептококковый, Коли, Протейный, Синегнойный, Клебсиеллезный, Дизентерийный, Сальмонеллезный. Имеются и их комбинированные формы: колипротейный бактериофаг; интести-бактериофаг (*Shigella flexneri* 1, 2, 3, 4, 6 сероваров; *Sh. sonnei*; *Salmonella paratyphi* A; *Salmonella paratyphi* B; *S. typhimurium*; *S. infantis*; *S. choleraesuis*; *S. oranienburg*; *S. enteritidis*; энтеропатогенная *E. coli* различных серогрупп, наиболее значимых в этиологии энтеральных заболеваний; *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*; *Enterococcus*; *Staphylococcus*; *Pseudomonas aeruginosa*), энтеропатогенных групп кишечной палочки, протей vulgaris и мирабилис, стафилококков, синегнойной палочки и патогенных энтерококков.

Применение бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний инициирует факторы специфического и неспецифического иммуни-

тета, что в особенности результативно для терапии длительных инфекционных заболеваний, возникших в результате ослабления иммунитета на фоне депрессивного расстройства при бактерионосительстве (табл. 2).

Изучение возможности применения бактериофагов как альтернативы антибиотикотерапии для лечения острой кишечной инфекции (ОКИ) у детей в возрасте до 3 лет, проводимое на кафедре детских инфекционных болезней КНМУ, показало высокую эффективность поливалентного Интести-бактериофага. Был сделан вывод о возможности проведения этиотропной терапии Интести-бактериофагом без включения антибиотиков больным ОКИ в легкой и средне-тяжелой форме даже в условиях общего кишечного отделения.

ДИСБИОЗ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА У ДЕТЕЙ

В последние годы актуальной задачей в педиатрии остается рациональная фармакотерапия дисбиозов различного генеза. В особенности актуальна проблема дисбиоза кишечника у детей раннего возраста. Результаты современных исследований свидетельствуют о наличии дисбактериоза кишечника I–II степени у 50% здоровых детей грудного возраста, III–IV степени – у 20–25% детей. Нарушения микробиоценоза кишечника наблюдают практически при всех заболеваниях детского возраста. При формировании дисбактериоза усугубляется общее состояние пациента, снижается резистентность организма к инфекционным и антигенным агентам, толерантность к пищевым продуктам. Все это созда-

Таблица 1. Бактериофаги – альтернатива антибиотикам

Сравниваемые особенности	Антибиотики	Бактериофаги
Частота развития вторичной резистентности	От незначительной до очень высокой	Не характерно
Профилактическое использование	Неэффективно, противопоказано	Широко используется
Длительность создания нового препарата	От нескольких лет до десятилетий	От нескольких дней до нескольких месяцев
Концентрация в инфекционном очаге	Отличается для разных препаратов, зависит от локализации процесса, скорость снижения различна	Нарастает путем саморазмножения, снижается после ликвидации инфекции
Влияние на ферментные системы организма	Характерно для всех препаратов	Не описано
Наличие побочных эффектов и осложнений	Аллергические, токсические, конкурентные (в отношении прочих медикаментов), дисбиотические изменения различных органов, в т. ч. – тяжелые (псевдомембранозный колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i>)	Не характерно. Редко – аллергические реакции. Могут вызывать реакцию высвобождения при массивном разрушении микробов. Дисбиотических нарушений не вызывают, но используются для их коррекции
Рациональная комбинация с другими антибактериальными препаратами	Зависит от класса антибактериальных средств и может быть по типу суммации, потенцирования и т. д., в зависимости от точек приложения воздействия препарата на бактериальную клетку	Всегда по типу взаимного потенцирования, по предварительным данным – вне зависимости от класса препарата
Совместимость с другими медикаментами	Различная (конкуренция за ферментные системы, связывание с тканями, усиление токсических эффектов и пр.)	Полная, в т. ч. и с антибиотиками
Активность в отношении патогенных микробов	Различная. Подавляют облигатную флору организма, вызывая дисбиотические нарушения. Число чувствительных штаммов составляет 60–90%	Число чувствительных штаммов составляет 70–90%. Не влияют на облигатную флору организма, не вызывают дисбиоз

Таблица 2. Схема выбора бактериофагов

Название микроорганизма	Бактериофаг
<i>При избыточном росте одного из условно патогенных микроорганизмов</i>	
■ Кишечная палочка гемолитическая, кишечная палочка с измененными свойствами	■ Бактериофаг коли жидкий ■ Бактериофаг колипротейный жидкий ■ Пиобактериофаг комбинированный жидкий ■ Пиополифаг в таблетках ■ Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий ■ Интести-бактериофаг жидкий
■ Протей (мирабилис, вульгарис)	■ Бактериофаг протейный жидкий ■ Бактериофаг колипротейный жидкий ■ Колипротеофаг в таблетках ■ Пиобактериофаг комбинированный жидкий ■ Пиополифаг в таблетках ■ Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий ■ Интести-бактериофаг жидкий
■ Стафилококк	■ Бактериофаг стафилококковый жидкий ■ Стафилофаг в таблетках ■ Пиобактериофаг комбинированный жидкий ■ Пиополифаг в таблетках ■ Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий ■ Интести-бактериофаг жидкий
■ Синегнойная палочка	■ Бактериофаг псевдомонас аэругиноза жидкий ■ Пиобактериофаг комбинированный жидкий ■ Пиополифаг в таблетках ■ Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий ■ Интести-бактериофаг жидкий
■ Стрептококк	■ Бактериофаг стрептококковый жидкий ■ Пиобактериофаг комбинированный жидкий ■ Пиополифаг в таблетках ■ Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий
■ Клебсиелла пневмонии	■ Бактериофаг клебсиелл пневмонии ■ Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий ■ Бактериофаг клебсиелл поливалентный
■ Энтерококки	■ Интести-бактериофаг жидкий
<i>При наличии ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов</i>	
■ Энтеропатогенная кишечная палочка ■ Протей видов вульгарис и мирабилис	■ Бактериофаг колипротейный жидкий ■ Колипротеофаг (бистериофаг колипротейный) таблетки с кислото-устойчивым покрытием
■ Энтеропатогенная кишечная палочка ■ Протей видов вульгарис и мирабилис ■ Стафилококк ■ Псевдомонас аэругиноза ■ Стрептококк	■ Пиобактериофаг комбинированный жидкий ■ Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) таблетки с кислото-устойчивым покрытием
■ Энтеропатогенная кишечная палочка ■ Протей видов вульгарис и мирабилис ■ Стафилококк ■ Псевдомонас аэругиноза ■ Энтерококки	■ Интести-бактериофаг жидкий

ет фон для более тяжелого течения заболеваний, возникновения осложнений, перехода острых форм в хронические. Дети первого полугодия жизни особенно подвержены дисбиозу, что обусловлено транзитной недостаточностью ферментов (в основном лактазы), незрелостью вегетативной нервной системы (ВНС), регулирующей моторику кишечника, несформированностью иммунных механизмов.

Основными причинами возникновения дисбиоза кишечника в детском возрасте являются:

- несвоевременное начало и неправильное ведение лактации;
- ранний переход и нерациональное искусственное вскармливание на первом году жизни ребенка и нарушение режима питания – в старшем возрасте;
- острые кишечные инфекции и заболевания пищеварительного канала неинфекционного характера;
- нерациональное применение антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов;
- аллергическая предрасположенность;
- снижение естественной резистентности организма.

Лечение пациентов с дисбиозом кишечника следует проводить дифференцированно и начинать с выявления основного заболевания, без лечения которого признаки дисбиоза рецидивируют. Длительность одного курса лечения детей индивидуальна и колеблется от 10 сут. до 1,5–2 мес. Повторные курсы проводят после промежуточного бактериологического контроля (исследование кала) не ранее, чем через 2 нед. после окончания курса терапии. Суммарная длительность восстановления (до уровня устойчивой клинической компенсации) зависит от многих сопутствующих факторов и составляет 6–9 мес.

В современной детской гастроэнтерологии используется широкий арсенал препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника. В клинической практике педиатры и гастроэнтерологи для коррекции дисбиоза все чаще используют бактериофаги. Применяют Коли-протейный, Стафилококковый, Синегнойный, поли-

валентный Дизентерийный, Сальмонеллезный, комплексный Пиобактериофаг (смесь фаголизатов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенная *E. coli*), поливалентный Пиобактериофаг, Интести-бактериофаг и др. Применение специфических бактериофагов позволяет оптимальным образом осуществить селективную деконтаминацию, проводимую при ряде патологических состояний с целью санитизирующего эффекта, а также для восстановления нормального микробиоценоза. Являясь безвредным биологическим методом лечения, бактериофаготерапия может применяться у детей раннего возраста. Для получения положительных результатов использования бактериофагов необходимо предварительное исследование чувствительности к ним микроорганизмов.

Коли-протейный бактериофаг жидкий мы применяем при лечении детей с дисбиозом, обусловленным энтеропатогенной кишечной палочкой (*E. coli*) и протеем (*Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*). Бактериофаг назначаем внутрь или в клизме. Суточная доза препарата для применения внутрь: детям в возрасте до 6 мес. – 5 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме вместо одного из приемов через рот; от 6 мес. до 1 года – 10–15 мл 2 раза в сутки внутрь и 20 мл 1 раз в сутки в клизме; в возрасте 1–3 лет – 15–20 мл 2 раза в сутки внутрь и 40 мл 1 раз в сутки в клизме; старше 3 лет – 20 мл 2–3 раза в сутки внутрь и 40–60 мл 1 раз в сутки в клизме. Внутрь бактериофаг назначают за 1–1,5 ч до еды. Детям первого месяца жизни бактериофаг разводят кипяченой водой в 2 раза. Детям старше 6 мес. за 5–10 мин до введения препарата дают 10–20 мл (в зависимости от возраста) 2–3%-ного раствора натрия гидрокарбоната для нейтрализации желудочного сока. Курс лечения составляет 5–10 сут. в зависимости от степени выраженности дисбиотических нарушений.

В клизме препарат целесообразно применять при отсутствии синдрома мальабсорбции: детям до 6 мес. – 20 мл, от 6 мес. до 3 лет – 30–40 мл, старше 3 лет – 40–50 мл. Препарат вводят 1 раз в сутки 2–3 курсами продолжительностью 3–4 сут. С интерва-

лом между курсами 3 сут. Противопоказаний к применению препарата нет. Назначение бактериофага не исключает применения других лекарственных средств.

Стафилококковый бактериофаг жидкий мы назначаем внутрь в суточной дозе: детям до 6 мес. – 3–5 мл, 6 мес. – 3 года – 5–10 мл, старше 3 лет – 40 мл. Вводят в два приема натошак за 1,5–2 ч до еды. В клизме в этих же дозах следует вводить 1 раз в сутки по той же схеме.

Поскольку мы в реальной клинической практике при дисбиозах встречаемся с одновременным ростом различных представителей патогенной микрофлоры, важно назначение в подобных случаях с учетом данных бактериологических исследований комбинированных бактериофагов – смеси стафилококкового, стрептококкового, коли, синегнойного, протейного бактериофагов. Детям назначают в возрасте до 3 лет по 3–5 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме; старше 3 лет – 5–10 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме. Внутрь назначают за 1 ч до еды. Возможно дополнительное введение комбинированного фага в высокой клизме по 5–20 мл. Курс лечения 5–15 сут.

Интести-бактериофаг содержит фаголизаты кишечной палочки, шигеллезы сальмонелл, УПМ. Назначают внутрь за 1 ч до еды детям в возрасте до 3 лет по 3–5 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме; детям старше 3 лет – по 5–10 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме. Курс лечения 5–6 сут.

Поливалентный Пиобактериофаг очищенный – смесь фаголизатов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*,

энтеропатогенная *E. coli*, *K. pneumoniae*. Данный препарат отличается наиболее высокой степенью очистки от бактериальных метаболитов, что значительно улучшает его вкусовые качества и делает средством первого выбора у детей до года. Назначают: детям в возрасте до 3 лет – 3–5 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме; старше 3 лет – 5–10 мл 3 раза в сутки внутрь и 10 мл 1 раз в сутки в клизме. Внутрь применяют за 1 ч до еды. Курс лечения 5–15 сут.

Применение фагов предшествует назначению кислотообразующих препаратов (пребиотиков, пробиотиков и др.).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты бактериофагов эффективны при лечении болезней, вызванных антибиотикоустойчивыми штаммами микроорганизмов, в частности при лечении паратонзиллярных гнойников, воспалений пазух носа, а также гнойно-септических инфекций, реанимационных больных, хирургических заболеваний, циститов, пиелонефритов, холециститов, гастроэнтероколитов, дисбактериоза кишечника, воспалительных заболеваний и сепсиса новорожденных. При обширно распространенном формировании стабильности к антибиотикам у патогенных бактерий необходимость в новых антибиотиках и альтернативных технологиях контроля за микробными инфекциями завоевывает все большую значимость. Бактериофагам, вероятно, еще предстоит исполнить свою роль в лечении инфекционных заболеваний как при их независимом применении, так и в сочетании с антибиотикотерапией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотики-убийцы: [история открытия, польза и вред, противопоказания, ищем замену, когда нет выхода]. М.: Эксмо, 2007.
2. Приворотский В.Ф., Лупова Н.Е., Шильникова О.В. Логика построения корригирующих медикаментозных программ нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // РМЖ. 2007. №1. С. 6–9.
3. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. 2004. Т. 12. №3. С. 148–151.
4. Методы нормализации пищеварения у детей с дисбактериозом: пособие для врачей / под ред. академика РАМН А.А. Баранова. М., 2005. С. 38–39.
5. Заболевания кишечника. Справочник для практических врачей «Ремедиум-врач». М.: ООО «Издательство «Ремедиум». С. 74–76.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.