

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Ильченко А.А., Мечетина Т.А.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москва

Ильченко Анатолий Афанасьевич
111123 г. Москва, ш. Энтузиастов, д.86
Тел.: 8(495)304-30-87;
E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся этиологии, патогенеза и клинических проявлений синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Приведены сведения о микрофлоре тонкой кишки и влиянии на нее многочисленных неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. Показано, что основные клинические проявления СИБР формируются под влиянием нарушения моторики, кишечного пищеварения и всасывания.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста (СИБР); микрофлора кишечника; барьерная функция желудка; кишечный клиренс; моторика кишечника; антибактериальная активность желчи; антибактериальная активность панкреатического сока.

SUMMARY

In survey presented literature data about etiology, pathogenesis and clinical course of the syndrome of excess intestinal bacterial growth. Is produced information about intestinal microflora and its unfavorable changes in various environmental influences. Is showed that main clinical findings of the syndrome are formed by influence of disturbances of motility, intestinal digestion and absorption.

Keywords: syndrome of excess intestinal bacterial growth; intestinal microflora; barrier function of stomach; intestinal clearance; intestinal motility; antibacterial bile activity; antibacterial activity of pancreatic juice.

Пищеварительный тракт — открытая экологическая система и заселен различными микроорганизмами, составляющими его микробиоценоз — сложное многокомпонентное микробное сообщество с собственными внутренними взаимоотношениями, способствующими сохранению жизнеспособности микробной популяции.

Нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подразделяют на облигатную (главную, резидентную, или индигенную), которая немногочисленна по видовому составу, но в количественном отношении составляет основу биоценоза; факультативную (сапрофитную), или сопутствующую (не превышает 5% общей численности микроорганизмов) и транзиторную, или случайную (в норме не превышает 0,01%).

В состав облигатной микрофлоры входят анаэробы: бифидобактерии, пропионобактерии, пеп-

тострептококки и аэробы (лактобактерии, энтерококки, эшерихии). Факультативная микрофлора представлена сапрофитами (бактериоиды, пептококки, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибы) и аэро- и анаэробными бациллами. К условно-патогенным энтеробактериям относятся представители семейства кишечных бактерий: клебсиеллы, протеи, цитробактеры, энтеробактеры и др. Основная масса бактерий фиксирована к специфическим рецепторам эпителиоцитов слизистой оболочки пищеварительного тракта (пристеночная или мукозная микрофлора), образуя микроколонию, покрытые биопленкой. Видовая «этажность» расселения микробов определяется величиной pH и концентрацией кислорода в отделах ЖКТ. По мере продвижения кишечного содержимого повышается pH среды и снижается парциальное давление кисло-



рода. Это создает условия для жизнедеятельности в разных экологических нишах определенных видов бактерий. Наличие специфических рецепторов на эпителиоцитах позволяет им фиксироваться в своих «любимых» отделах ЖКТ. Следует отметить, что число рецепторов на эпителиальных клетках, к которым адгезируются бактерии, ограничено, что при избытке микрофлоры создает конкуренцию между микробами. Видовая и анатомическая специфичность адгезии представителей мукозной микрофлоры столь выражена, что, например, лактобациллы, выделенные из слепой кишки крыс, не способны фиксироваться к эпителиальным клеткам других животных [1]. В слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии преимущественно аэробной флоры, в то время как в толстой кишке преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов. Основная масса микробов приходится на мукозную микрофлору, лишь незначительная часть нормальной кишечной микрофлоры находится внутри просвета кишки [2].

Физиологическое значение микрофлоры ЖКТ для организма человека многообразно, однако основная ее роль — защита организма от колонизации условно-патогенной и патогенной микрофлорой. После рождения человека происходит постепенное заселение пищеварительного тракта различными микроорганизмами, наибольшее количество которых представлено в толстой кишке, где у здорового человека сконцентрировано около 60% всей микрофлоры (рис. 1). У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, увеличивающуюся по направлению к толстой кишке [3]. Это условие обеспечивает нормальное пищеварение и всасывание нутриентов в тонкой кишке. При этом наиболее важная роль принадлежит двенадцатиперстной кишке, где происходит объединение пищеварительных секретов печени, поджелудочной железы и тонкой кишки.

Существует множество факторов, препятствующих колонизации слизистой оболочки тонкой кишки различными микробами. Наиболее мощным из них является нормальная двигательная функция тонкой кишки. Другие защитные механизмы включают иммунитет слизистой оболочки, интестинальную, панкреатическую и билиарную секрецию и илеоцекальный клапан, который предотвращает рефлюкс содержимого толстой кишки в терминальный отдел подвздошной кишки [4–8]. Таким образом, любая причина, которая изменяет это динамическое равновесие, может привести к повышению бактериального роста в тонкой кишке и сопровождаться определенным симптомокомплексом.

Под синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) принято понимать патологическое состояние, обусловленное повышенным заселе-

нием тонкой кишки (более 10^5 КОЕ/мл аспирата), преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся симптомами хронической диареи и мальабсорбции.

Фоном для развития синдрома избыточного бактериального роста служат различные состояния, сопровождающиеся нарушением барьерной функции желудка и моторики тонкой кишки с формированием стаза ее содержимого. К этим состояниям относятся:

1. ахлоргидрия: после хирургических вмешательств на желудке; у лиц пожилого возраста, а также лиц, принимающих ингибиторы протонной помпы [8–12];
2. нарушение функции илеоцекального клапана: воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность [4; 6];
3. последствия хирургических операций: анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонко-толстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки [4; 6–9];
4. анатомические изменения: наличие дивертикулов, свищей [9];
5. нарушения полостного пищеварения и всасывания, связанные с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), патологией желчных путей (желчно-каменная болезнь, хронический холецистит и др.) [3; 7; 8];
6. двигательные нарушения: хронические запоры, нервно-мышечные заболевания (болезнь Гиршпрунга, болезнь Паркинсона, нейрофиброматоз) [9; 13], лучевое воздействие [14], воспалительные заболевания кишечника;
7. метаболические и эндокринные нарушения: сахарный диабет, болезни щитовидной железы [9; 15];
8. системные заболевания: склеродермия, ревматоидный артрит [16];
9. заболевания печени [4; 9; 17; 18];
10. ятрогенные воздействия на микрофлору кишечника: прием антибактериальных препаратов, цитостатиков, НПВС, глюкокортикостероидов [3; 8; 9; 19];
11. длительный пищевой дисбаланс [3], иммунодефицит [9; 20], стрессы [3].

СНИЖЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

Важным фактором, ограничивающим обсеменение тонкой кишки, является кислотный барьер желудка. Соляная кислота — главный механизм защиты организма от СИБР [11; 21]. Количество бактерий в аспирате содержимого желудка коррелирует с интрагастральной pH: увеличение числа микробов начинает отмечаться при pH больше 3, а максимальное их количество достигает при pH 6–7,5 [9]. *In vitro* при pH до 3 единицы большинство бактерий погибают

в течение 30 минут. В физиологических условиях 99% бактерий, попавших в желудок, гибнут в течение 5 минут [22]. Лишь определенные виды микроорганизмов являются кислотоустойчивыми (например, лактобактерии, хеликобактеры и др.), которые могут миновать желудок и колонизировать слизистую оболочку тонкой кишки. Несмотря на то что кислотный барьер желудка вполне достаточен, чтобы уничтожить большинство бактерий, динамические изменения уровня желудочной секреции, связанные с приемом пищи, создают возможность для прохождения микробов через этот барьер. Этот проход живых бактерий является физиологическим и является источником для поддержания нормальной микрофлоры кишечника [23].

Ведущая роль в осуществлении барьерной функции желудка принадлежит фундальному отделу. При нормальной кислотообразующей функции желудка даже возникающие дуодено-гастральные рефлюксы не оказывают существенного влияния на уровень pH в этом отделе желудка. Так, например, если 10 мл кишечного химуса с pH 7 попадает в фундальный отдел, содержащий 50 мл желудочного сока с pH 2,00, то увеличение pH до 2,08 выглядит незначительным с точки зрения снижения барьерной функции желудка [9].

Формированию СИБР способствует прием препаратов, снижающих барьерную функцию желудка. Исследованиями показано, что у здоровых людей на фоне приема антисекреторных препаратов проис-

ходит увеличение числа микробов в аспирате желудочного содержимого [9]. При патологии этот эффект хорошо изучен на *H. pylori*. Блокаторы секреции соляной кислоты, из которых наиболее мощными являются ингибиторы протонной помпы, повышая pH, существенно подавляют кислотный барьер желудка. Именно с этим эффектом связана экспансия *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка [24]. У *Hp*-негативных людей прием 20 мг омепразола ежедневно приводил к увеличению желудочного pH примерно на 2 единицы к 3–4-му дню [25] (рис. 2), что заканчивалось 50–100-кратным увеличением бактериальной плотности в желудке [26]. У *Hp*-положительных людей та же доза поднимала желудочный pH примерно на 4 единицы к 5–6-му дню, что практически полностью снимало кислотный барьер желудка, при этом бактериальная плотность увеличивалась более чем 1000-кратно [25; 26]. Сопоставимые результаты были получены В.К. Sharma и соавт. [27], которые давали 30 мг омепразола здоровым добровольцам, не зная их хеликобактерного статуса. Анализ литературы по этому вопросу показывает, что плотность бактерий в желудке увеличивается с уровнем pH, достигая плато приблизительно 10^8 – 10^9 КОЕ/мл при pH, равном 6–7,5 (табл. 1).

Таблица 1

ПЛОТНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БАКТЕРИЙ В ЖЕЛУДКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ pH [ЦИТ. 9]			
Желудочный pH	Причина	Плотность бактерий в желудке	Микрофлора желудка
2–3	H2-блокаторы	Нет или незначительное увеличение < 10^{3-5} КОЕ/мл	Стерильна или из верхних дыхательных путей (5–10% грамм-отрицательной флоры)
3–4	ИПП у <i>H. pylori</i> – негативных здоровых людей ИПП у <i>H. pylori</i> – негативных больных	Умеренное увеличение 10^{4-6} КОЕ/мл	Из верхних дыхательных путей Из верхних дыхательных путей (10–25% грамм-отрицательной флоры)
4–5	Смоделированный гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i> Селективная проксимальная ваготомия ИПП у <i>H. pylori</i> – негативных здоровых людей ИПП у <i>H. pylori</i> – негативных больных Операция по поводу пептической язвы	Значительное увеличение 10^{5-7} КОЕ/мл	Из верхних дыхательных путей Из верхних дыхательных путей (10% грамм-отрицательной флоры) Из верхних дыхательных путей Из верхних дыхательных путей (10–30% грамм-отрицательной флоры) Из верхних дыхательных путей (10–30% грамм-отрицательной флоры)
6–7,5	Хронический гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i> Операция по поводу пептической язвы Аутоиммунный атрофический гастрит	Максимальное повышение 10^{8-9} КОЕ/мл	Из верхних дыхательных путей Из верхних дыхательных путей (10–50% грамм-отрицательной флоры) Из верхних дыхательных путей (20–30% грамм-отрицательной флоры)

Подавление кислотопродуцирующей функции желудка сопровождается изменением микрофлоры тонкой кишки. По данным S. J. Lewis и соавт. [28], ежедневный прием 20 мг омепразола увеличивает у здоровых лиц количество бактерий в двенадцатиперстной кишке и ближайшей к ней части тощей кишки примерно на 2 порядка.

В патогенез СИБР свою лепту вносит и обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori*, который способен влиять на секрецию ряда гастроинтестинальных гормонов. При антральном *Нр*-ассоциированном гастрите происходит увеличение уровня гастрина, продуцируемого G-клетками, что сопровождается повышением секреции соляной кислоты [29]. Несмотря на то что увеличенная продукция соляной кислоты способствует развитию дуоденальных язв, она поддерживает кислотный барьер желудка. В других ситуациях хеликобактерный гастрит распространяется на тело, заканчивается атрофией слизистой оболочки и, как следствие, уменьшением секреции соляной кислоты, что в итоге сопровождается снижением барьерной функции желудка. Широкое распространение хеликобактериоза в мире, достигающее в развивающихся странах 90%, дало основание считать *H. pylori* одной из главных причин приобретенной гипохлоргидрии [30–32]. Применение омепразола при наличии инфекции *H. pylori* повышает риск развития атрофического гастрита [33].

Причинами ахлоргидрии могут быть хирургические вмешательства (гастрэктомия, ваготомия, повышающие концентрацию микробов в верхних отделах тонкой кишки в 100–1000 раз) [34–38], возраст старше 70 лет [10; 12; 72], аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся выработкой антител к париетальным клеткам желудка [39–41].

Снижение или утрата барьерной функции желудка приводят к колонизации слизистой оболочки тонкой кишки различными микробами. Исследования показывают, что разновидности бактерий, которые выявляются при этом, представляют главным образом флору верхних отделов дыхательных путей, ротоглотки, а также во многом схожи с культивируемыми из желудка. У больных со сниженными защитными механизмами слизистой оболочки и соответственно предрасположенных к обсеменению грамотрицательной микрофлорой ингибция протонного насоса париетальных клеток желудка будет увеличивать этот тип бактериального роста. Клиническое значение повышенного бактериального обсеменения тонкой кишки, развившегося вследствие ингибирования кислотообразующей функции желудка, еще не оценено. Часть исследований не подтверждают отрицательные эффекты супрессивной терапии [28; 42–44], но последние данные говорят об обратном, по крайней мере в отношении метаболизма желчных кислот. Установлено, что эта микрофлора

может участвовать в метаболизме желчных кислот и изменять их ассимиляцию, а также белков и витамина B₁₂ [45–49]. Однако требуются дальнейшие исследования относительно безопасности фармакологической супрессии кислотообразования.

НАРУШЕНИЕ КИШЕЧНОГО КЛИРЕНСА

В литературе представлены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что нормальная кишечная перистальтика является одним из факторов защиты против избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки [21; 50; 51]. В связи с этим появилось такое понятие, как «кишечный клиренс» [11] — способность тонкой кишки очищаться от патогенной микрофлоры [9; 51].

В настоящее время считается, что моторные нарушения являются одной из важных составляющих патогенеза синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [21; 50]. Эффективность кишечного клиренса зависит от состояния мигрирующего моторного комплекса (ММК, англ. *migrating motor complex*) — циклической, стереотипно повторяющейся сократительной активности желудка и тонкой кишки в межпищеварительный период. В норме сокращения и расслабления в двенадцатиперстной кишке происходят с периодичностью в среднем около 11/мин, постепенно уменьшаясь к подвздошной кишке до 7/мин. У здоровых людей регулярные сокращения с этой частотой продолжаются около 5 минут с промежутками от 20 мин до 1 часа [52; 53]. Общая продолжительность цикла мигрирующего моторного комплекса — около 90–120 минут. Сокращения, возникающие в рамках ММК, обеспечивают продвижение по тонкой кишке пищеварительных соков, остатков пищи, слизи, в том числе и бактерий.

Условиями для нормального кишечного клиренса являются сохраненная анатомическая целостность и функциональная активность кишечника (отсутствие хирургических вмешательств, врожденных аномалий, нормальная перистальтика и др.).

Косвенным индикатором сохраненного кишечного клиренса является отсутствие в тонкой кишке грамотрицательной флоры. Наличие свищей, слепой петли, дивертикулов может приводить к повышенной колонизации тонкой кишки грамотрицательными бактериями.

Нарушение моторики кишки может быть вызвано нервно-мышечными, эндокринными заболеваниями, болезнью Крона, системными болезнями (склеродермией), оперативными вмешательствами, лучевым воздействием [9; 14]. Также к нарушению перистальтики приводят псевдообструкция, прием некоторых лекарств (опиоидов, средств с антихолинергическим действием) [9]. Снижение перистальтики тонкой кишки и/или изменение ее нормальной анатомии приводит в итоге к стазу содержимого,

создает благоприятные условия для избыточного роста грамотрицательной флоры.

РОЛЬ ЖЕЛЧИ И ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО СОКА

В физиологических условиях стерильность желчи обеспечивается антибактериальным эффектом желчных кислот [54].

Бактерицидные свойства пузырной желчи по сравнению с печеночной существенно выше, так как концентрация желчных кислот за счет его всасывательной функции увеличивается примерно в 10 раз. При нормально функционирующем желчном пузыре после еды желчь выбрасывается сразу большой порцией, и транзиторная микрофлора, находящаяся в двенадцатиперстной кишке, в большинстве своем гибнет.

В просвете тонкой кишки антибактериальный эффект желчные кислоты оказывают совместно с содержащимся в желчи секреторным иммуноглобулином А. Желчные кислоты расщепляют эндотоксины, выделяемые грамотрицательной флорой тонкой кишки, на нетоксичные фрагменты [55], а также воздействуют непосредственно на клеточные мембраны бактерий. Нормальная внешнесекреторная функция печени совместно с внешнесекреторной функцией поджелудочной железы и факторами иммунной защиты тонкой кишки поддерживает микробный баланс на уровне, не превышающем 10^5 КОЕ/мл, что не отражается на процессах пищеварения.

В пищеварительный период подавление транзитной микрофлоры обеспечивается за счет поступающей из желчного пузыря концентрированной желчи. В межпищеварительный период этот эффект осуществляется совместно с мигрирующим моторным комплексом гастродуоденальной зоны, который синхронизирован с работой билиарного тракта. В межпищеварительный период желчный пузырь выделяет около четверти своего содержимого синхронно со II фазой (нарастания моторной активности) ММК тонкой кишки. Периоды заполнения и опорожнения желчного пузыря имеются в течение каждой из фаз ММК, однако максимум выделения желчи наблюдается, когда сокращения третьей фазы (максимальной активности) ММК достигают подвздошной кишки.

Во время второй и особенно третьей фазы ММК возрастает частота и амплитуда сокращений сфинктера Одди, что способствует увеличению поступления желчи в двенадцатиперстную кишку. Поэтому бактерии, «проскочившие» кислотный барьер желудка, быстро удаляются вследствие ММК, при этом часть из них погибает в результате антибактериального действия желчи. В связи с этим формирование СИБР тесно ассоциировано с потерей или снижением частоты циклов ММК.

При хронической билиарной недостаточности (БН), особенно при сочетании ее со сниженной кон-

центрационной и эвакуаторной функцией желчного пузыря и дисфункцией сфинктера Одди, создаются условия для снижения антибактериальных свойств желчи. Следует отметить, что БН развивается при очень широком спектре заболеваний печени и желчного пузыря [56]. Например, при начальной стадии желчнокаменной болезни (стадия формирования билиарного сладжа) БН выявляется в 91,7% случаев (из них в 54,5% — легкая, а в 45,5% — средняя степень) [57]. Снижение антибактериальных свойств желчи неминуемо создает благоприятные условия для развития СИБР в тонкой кишке. Так, при стеатозе печени, развившемся на фоне ожирения, частота СИБР в тонкой кишке составляет 17% [58]. Более выраженные изменения в микрофлоре тонкой кишки происходят при холецистолитиазе. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ обнаруживаются признаки активации условно-патогенной микрофлоры с выделением до 28 различных родов микроорганизмов. При этом доминируют гемолитические стафилококки (53%), бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (69%), грибы рода *Candida* (49%), бактероиды (47%) в количестве 3,3–5,2 IgKOE/г в сочетании 2–7 культур [59].

После холецистэктомии пул желчных кислот уменьшается примерно вдвое, в основном за счет нарушения их энтерогепатической циркуляции [60], что отражается на составе микрофлоры тонкой кишки. Частота выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и др.) также достаточно велика и колеблется от 70 до 97% [61].

Антибактериальной активностью обладает и панкреатический сок, являющийся одним из важных компонентов врожденной защиты желудочно-кишечного тракта. В эксперименте на животных показано, что панкреатический сок собаки оказывает антибактериальный эффект в отношении *Escherichia coli*, разновидностей шигелл и сальмонелл, *Klebsiella pneumoniae*, коагулазо-положительных и коагулазо-отрицательных штаммов стафилококков и *Pseudomonas aeruginosa*, а также фунгистатической активностью против *Candida albicans*. В то же время не выявлено антибактериальной активности против *Bacteroides fragilis* и *Streptococcus faecalis* [62]. Исследования, проведенные на свиньях, выявили антибактериальную активность панкреатического сока в отношении многих антибиотикорезистентных штаммов микробов. При этом антибактериальное

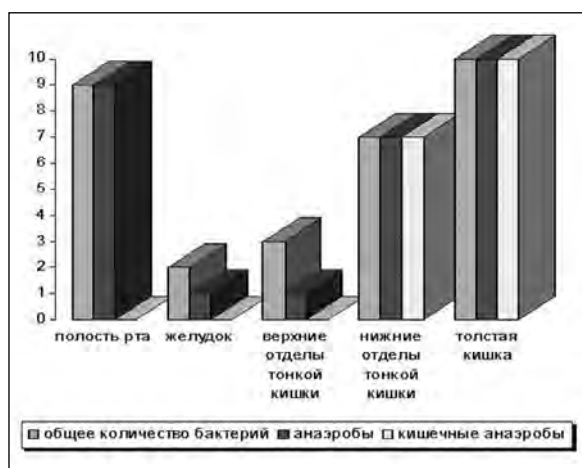


Рис. 1. Распределение микрофлоры по желудочно-кишечному тракту

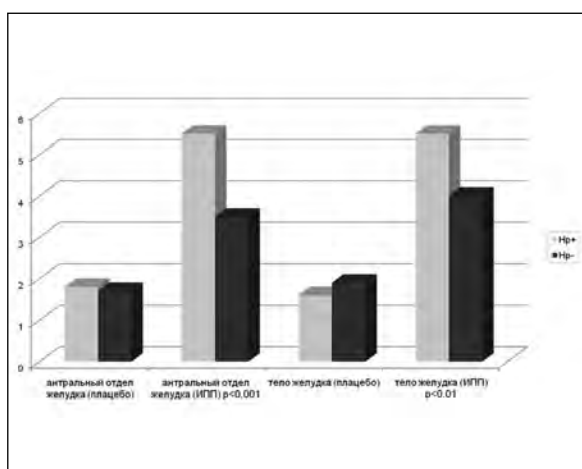


Рис. 2. Средние показатели интрагастральной pH-метрии после введения 20 мг омепразола у больных, неинфицированных и инфицированных *H. pylori*

действие панкреатического сока не зависело от его протеолитической активности [63], а наибольшим антибактериальным эффектом обладали порции панкреатического сока, собранные натощак за 1 час до кормления. Антибактериальная активность такого сока эквивалентна 0,6 микрограмма гентамицина в 1 мл [64]. Исследования показали, что *in vitro* антибактериальные свойства панкреатического сока сохраняются нескольких часов.

Особый интерес представляют исследования, выполненные в клинике. По данным Е. В. Minelli и соавт. [65], изучавших антимикробную активность различных концентраций панкреатического сока (от 1,25 до 100%) самостоятельно и в комбинации его с антибиотиками (mezlocillin, imipenem, ceftriaxon, gentamicin, ofloxacin, ciprofloxacin), имеется дозозависимая антимикробная активность, увеличивающаяся с концентрацией сока. При этом активность антибиотиков в бактерицидных концентрациях при добавлении к ним

панкреатического сока не изменялась, в то время как комбинация панкреатического сока с субингибирующими концентрациями антибиотиков оказывала аддитивный (дополнительный) эффект с мезлоциллином, цефтриаксоном, гентамицином и ципрофлоксацином и никакого влияния с имипенемом и офлоксацином в отношении *Providencia rettgeri*; аддитивный эффект с цефтриаксоном, офлоксацином, гентамицином, имипенемом и мезлоциллином и никакого эффекта с ципрофлоксацином в отношении *Escherichia coli*. Эти результаты важны для клиники, так как позволяют выбирать максимально эффективные антибиотики как при лечении панкреатитов, так и для подавления микрофлоры тонкой кишки.

Последующие исследования в клинике подтвердили экспериментальные исследования: установлено, что у больных хроническим панкреатитом снижена антибактериальная активность панкреатического сока [66]. В настоящее время накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о высокой частоте обнаружения СИБР при панкреатите. По данным литературы, такое сочетание встречается от 30–40% [67] до 65% и даже 92% [68] и зависит как от степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, так и сочетания ее с билиарной недостаточностью, что наблюдается, например, при билиарнозависимом панкреатите.

Таким образом, снижение антибактериальной активности желчи и панкреатического сока наряду с другими факторами способствует формированию избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Следует отметить, что внешнесекреторная недостаточность печени и поджелудочной железы характеризуется не только снижением антибактериальной активности своих секретов, но сопровождается также и нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке, что создает дополнительные условия для быстрого развития СИБР.

В норме печень секретирует от 0,5 до 1,5 л желчи, а поджелудочная железа — 1,5–2,0 л панкреатического сока, что обеспечивает адекватное пищеварение всех поступающих с пищей нутриентов и поддерживает нормальную популяцию микробов в тонкой кишке.

Панкреатический сок содержит ферменты для гидролиза всех видов питательных веществ — белков, жиров и углеводов. Протеолитические ферменты поступают в двенадцатиперстную кишку в виде неактивных проферментов — трипсиногенов, химотрипсиногенов, прокарбооксипептидаз А и Б, эластазы и др., которые активируются энтерокиназой (энзим энтероцитов бруннеровских желез). Поджелудочная железа секретирует липолитические ферменты, которые также выделяются в неактивном состоянии. Липаза гидролизует нейтральные жиры до жирных кислот и моноглицеридов, а фосфоли-

паза — фосфолипиды до жирных кислот и ионов кальция. Панкреатическая альфа-амилаза расщепляет крахмал и гликоген в основном до дисахаридов, частично до моносахаридов. В последующем дисахариды под влиянием мальтазы и лактазы превращаются в моносахариды — глюкозу, фруктозу, галактозу.

Желчь, поступая в двенадцатиперстную кишку, активирует панкреатическую липазу, создает благоприятные условия для работы липолитических ферментов, эмульгируя жиры и, уменьшая поверхностное натяжение жировых капель, способствует увеличению площади контакта ферментов с жирами. Кроме того, желчь оказывает стимулирующее влияние на деятельность кишечных ворсинок, в результате чего повышается скорость абсорбции веществ в тонкой кишке, участвует в пристеночном пищеварении, создавая благоприятные условия для фиксации ферментов на поверхности энтероцита [69].

Важную роль в пищеварении играет секрет желез тонкой кишки. В сутки у человека в процессе пищеварения выделяется около 2,5 л кишечного сока. В кишечном соке содержатся ферменты, гидролизующие пептиды и пептоны до аминокислот, жиры — до глицерина и жирных кислот, а углеводы — до моносахаридов. Поддержанию нормального состава микрофлоры тонкой кишки способствуют также целостность покровного эпителия и слизи, состояние иммунной защиты (секреторный иммуноглобулин А) и другие факторы.

Нарушение процессов пищеварения в тонкой кишке приводит к поступлению непереваренных нутриентов в толстую кишку. Это сопровождается размножением гнилостной и бродильной микрофлоры в толстой кишке, в результате чего возникает несостоятельность илеоцекального клапана, создающая условия для заброса толстокишечного содержимого в тонкую кишку и колонизации ее толстокишечной микрофлорой. Таким образом, замыкается порочный круг.

Заключая анализ литературы, можно сказать, что у здорового человека при адекватной защите в проксимальных отделах тонкой кишки содержится относительно небольшое количество бактерий. Основная масса нормальной микрофлоры фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов, образуя микроколонии, покрытые биопленкой, состоящей из смеси бактериальных полисахаридов и кишечной слизи, что защищает ее от различных неблагоприятных воздействий, и только незначительная часть кишечной микрофлоры находится в просвете кишки.

При патологии, приводящей к снижению барьерной функции желудка, внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы, а также увеличению времени кишечного транзита, создаются условия для избыточного заселения прокси-

мальных отделов тонкой кишки преимущественно грамположительными аэробами и/или факультативными анаэробами, такими как лактобактерии или энтерококки в концентрации, превышающей 105 КОЕ/мл тонкокишечного содержимого.

Таким образом, кислотный барьер желудка, внешнесекреторная функция печени и поджелудочной железы, а также моторика кишечника являются главными факторами, определяющими формирование СИБР в тонкой кишке.

В зависимости от вида и количества микроорганизмов в 1 мл содержимого кишки И.В. Маев и А.А. Самсонов выделяют три степени СИБР: I — при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($> 10^5$ – 10^6 КОЕ/г); II — наличие увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($> 10^6$ – 10^7 КОЕ/г); III — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более) [3].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

В результате воздействия вышеперечисленных причин происходит обсеменение тонкой кишки патогенными и условно-патогенными микробами, которые при помощи факторов адгезии прикрепляются к поверхности кишечного эпителия, пролиферируют, выделяют токсины, что сопровождается развитием синдрома бактериальной контаминации, характеризующегося целым рядом взаимосвязанных локальных и системных патологических процессов [3]. В связи с этим становится очевидным, что клинические проявления СИБР в тонкой кишке обусловлены характером патологических процессов, развивающихся вследствие различных причин, и носят вторичный характер.

Важным патогенетическим звеном при СИБР, определяющим его клинические проявления, является преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот [21; 70; 71], осуществляемая тонкокишечной микрофлорой. По данным L. Bala и соавт. [76], у больных с СИБР средний уровень деконъюгированных желчных кислот значительно выше по сравнению с лицами, у которых он отсутствовал, — соответственно 500 мкмоль/л (в диапазоне 40–600) и 10 мкмоль/л (в диапазоне 0–300).

Деконъюгированные желчные кислоты обладают детергентными свойствами и способны повреждать эпителий слизистой оболочки тонкой кишки [4; 72]. Вследствие этого снижаются синтез и сорбция ферментов на ее поверхности, что приводит к нарушению мембранного пищеварения [21; 47]

и всасывания не только жиров и жирорастворимых витаминов А, D, E, K, но также аминокислот и углеводов [7; 8; 47].

Клинически эти нарушения проявляются креатореями, амилореями и стеатореями [4; 7; 72; 73]. Кроме того, деконъюгированные желчные кислоты вместе с бактериальными токсинами нарушают водно-солевой обмен. Желчные кислоты индуцируют нарушение всасывания натрия [72; 74], увеличивают секрецию хлоридов и воды в просвет кишки [70; 74], ускоряют перистальтику тонкой кишки, что усугубляет диарейный синдром. Следует также отметить, что деконъюгированные желчные кислоты быстро всасываются, что преждевременно выключает их из процессов пищеварения.

На формирование клинических симптомов оказывают влияние и нарушение процессов пищеварения и всасывания. Это может быть обусловлено как внешнесекреторной недостаточностью печени и поджелудочной железы, так и тем фактом, что некоторые анаэробы сами или при помощи своих токсинов способны разрушать дисахаридазы щеточной каймы энтероцитов [7], нарушая всасывание углеводов, а через подавление активности энтерокиназы уменьшать действие панкреатических протеаз [4; 21]. Кроме того, нарушение микробиоты в тонкой кишке приводит к сдвигу pH в щелочную сторону, что также ведет к нарушению функций некоторых кишечных ферментов (дисахаридаз, пептидаз и др.) [8; 21; 70]. Это приводит к тому, что углеводы не могут ассимилироваться в проксимальной части тонкой кишки, а подвергаются бактериальному гидролизу в ее дистальной части и становятся недоступны для хозяина. Расщепление углеводов

бактериями сопровождается выделением водорода, углекислого и других газов, что клинически проявляется метеоризмом.

Под воздействием бактерий, продуктов их метаболизма и токсинов в слизистой оболочке кишки развиваются воспалительные и дистрофические изменения, вплоть до полного исчезновения микроворсинок и частичной атрофии ворсинок [4; 75], что также отражается на процессах пищеварения и всасывания.

Таким образом, основными клиническим проявлениями при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке являются симптомы нарушенного переваривания (мальдигестии) и всасывания (мальабсорбции).

При СИБР в тонкой кишке системных проявлений, как правило, не развивается. Предрасполагающими факторами к их появлению могут быть: прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков, нарушающих основные механизмы преэпителиальной защиты и снижающих иммунологическое звено защитного барьера; нарушение регионального кровотока (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия), целостности эпителия слизистой оболочки кишечника и другие причины.

Анализ литературы позволяет заключить, что в клинической гастроэнтерологии появилась новая проблема, решение которой может быть осуществлено только с учетом анализа всего комплекса причин, способствующих формированию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и определения его места в общей концепции дисбиотических нарушений кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урсова Н. И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. Руководство для практикующих врачей/под ред. проф. Г. В. Римарчук. — М., 2005. — 218 с.
2. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушение нормального состава кишечного биоценоза и методы его коррекции//Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 6, № 2. — 84 с.
3. Маев И. В., Самсонов А. А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке//Consilium medicum. — 2007. — № 7. — С. 44–50.
4. Zaidel O., Lin Henry C. Uninvited Guests. The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status//Pract. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 27, Issue 7.
5. Toskes P. P., Donaldson R. M. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth//Sleisinger & Fortrand's Gastrointestinal Diseases; 5th ed./Feldman M., Scharschmitt B. F., Sleisinger M. H. (eds.). — 1993. — P. 1106–1117.
6. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения (обзор)//Тер. арх. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
7. Парфёнов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. и др. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии//Трудный пациент. — 2007. — № 5. — С. 32–34.
8. Шутьпекова Ю. О. Избыточный бактериальный рост в кишечнике: патогенетические особенности и лечебные подходы//Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 281–285.
9. Einar Husebye. The Pathogenesis of Gastrointestinal Bacterial Overgrowth//Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51, Suppl. 1. — P. 1–22.
10. Fried M., Siegrist H., Frei R. et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole//Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 23.
11. Gasbarrini A., Lauritano E. C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Diagnosis and treatment//Digestive Diseases. — 2007. — Vol. 25, № 3. — P. 237–240.
12. Saltzman J. R., Kowdley K. V., Pedrosa M. C. et al. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects//Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 615–623.
13. Kenny S. E., Vanderwinden J. M., Rintala R. J. et al. Delayed maturation of the interstitial cells of Cajal: A new diagnosis for transient neonatal pseudoobstruction. Report of two cases//J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 33. — P. 94–98.
14. Husebye E., Skar V., Hoverstad T. et al. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy//Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 1078–1089.
15. Cuoco L., Montalto M., Jorizzo R. A. et al. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics//Hepatogastroenterology. — 2002. — Vol. 49, № 48. — P. 1582–1586.
16. Henriksson A. E., Blomquist L., Nord C. E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. — 1993. — Vol. 52, № 7. — P. 503–510.

17. Gunnarsdottir S. A., Sadik R., Shev S. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension//Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1362–1370.
18. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease//Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 343–350.
19. Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*//Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 200–232.
20. Riordan S. M., McIver C. J., Wakefield D et al. Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly//Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, № 1. — P. 47–51.
21. Quera P. R., Quigley E. M., Madrid S. A. M. Small intestinal bacterial overgrowth//Rev. Med. Chile. — 2005. — Vol. 133. — P. 1361–1370.
22. Giannella R. A., Broitman S. A., Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: Studies in vivo and in vitro//Gut. — 1972. — Vol. 13. — P. 251–256.
23. Reback J. F. Studies of Intestinal Flora of White Rat//Thesis University of Notre Dame, Indiana. — USA, 1942.
24. McColl K. E., el-Omar E., Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology//Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 687–703, VIII.
25. Verdu E. F., Armstrong D., Fraser R. et al. Effect of Helicobacter pylori status on intragastric pH during treatment with omeprazole//Gut. — 1995. — Vol. 36. — P. 539–543.
26. Verdu E. F., Fraser R., Armstrong D. et al. Effects of omeprazole and lansoprazole on 24 — hour intragastric pH in Helicobacter pylori-positive volunteers//Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 1065–1069.
27. Sharma B. K., Santana I. A., Wood E. C. et al. Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole//Br. Med. J. — 1984. — Vol. 289. — P. 717–719.
28. Lewis S. J., Franco S., Young G. et al. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 10. — P. 557–561.
29. Calam J. Helicobacter pylori modulation of gastric acid//Yale J. Biol. Med. — 1999. — Vol. 72. — P. 195–202.
30. Morihara M., Aoyagi N., Kaniwa N. et al. Assessment of gastric acidity of Japanese subjects over the last 15 years//Biol. Pharm. Bull. — 2001. — Vol. 24. — P. 313–315.
31. Kawaguchi H., Haruma K., Komoto K. et al. Helicobacter pylori infection is the major risk factor for atrophic gastritis//Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91. — P. 959–962.
32. Feldman M., Cryer B., McArthur K. E. et al. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: A prospective study//Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P. 1043–1052.
33. Kuipers E. J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E. C. et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication//N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1018–1022.
34. Allan J. D., Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. Gut. — 1967. — Vol. 8. — P. 574–581.
35. Muscroft T. J., Deane S. A., Young D. et al. The microflora of the postoperative stomach//Br. J. Surg. — 1981. — Vol. 68. — P. 560–564.
36. Greenlee H. B., Vivit R., Paez J. et al. Bacterial flora of the jejunum following peptic ulcer surgery//Arch. Surg. — 1971. — Vol. 102. — P. 260–265.
37. Greenlee H. B., Gelbart S. M., DeOrio A. J. et al. The influence of gastric surgery on the intestinal flora//Am. J. Clin. Nutr. — 1977. — Vol. 30. — P. 1826–1833.
38. Browning G. G., Buchan K. A., Mackay C. The effect of vagotomy and drainage on the small bowel flora//Gut. — 1974. — Vol. 15. — P. 139–142.
39. McCloy R. F., Arnold R., Bardhan K. D. et al. Pathophysiological effects of long-term acid suppression in man//Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 96–120.
40. Marks I. N., Louw J. A., Young G. O. Acid secretion, 1932–92: Advances, adaptations, and paradoxes//Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1992. — Vol. 193. — P. 7–13.
41. Dolby J. M., Webster A. D. B., Borriello S. P. et al. Bacterial colonization and nitrite concentration in the achlorhydric stomachs of patients with primary hypogammaglobulinaemia or classic pernicious anaemia//Scand. J. Gastroenterol. — 1984. — Vol. 19. — P. 105–110.
42. Husebye E., Skar V., Hoverstad T. et al. Fasting hypochlorhydria with Gram positive gastric flora is highly prevalent in healthy old people//Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 1331–1337.
43. Hutchinson S., Logan R. The effect of long-term omeprazole on the glucose-hydrogen breath test in elderly patients//Age Ageing. — 1997. — Vol. 26. — P. 87–89.
44. Nelis G. F., Engelage A. H., Samson G. Does longterm inhibition of gastric acid secretion with omeprazole lead to small intestinal bacterial overgrowth?//Neth. J. Med. — 1994. — Vol. 45. — P. 93–100.
45. Shindo K., Machida M., Fukumura M. et al. Omeprazole induces altered bile acid metabolism//Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 266–271.
46. Shindo K., Machida M., Koide K. et al. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH//Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45. — P. 1643–1650.
47. Shindo K., Yamazaki R., Koide K. et al. Alteration of bile acid metabolism by cimetidine in healthy humans//J. Invest. Med. — 1996. — Vol. 44. — P. 462–469.
48. Shindo K., Fukumura M. Effect of H2-receptor antagonists on bile acid metabolism//J. Invest. Med. — 1995. — Vol. 43. — P. 170–177.
49. Shindo K., Machida M., Miyakawa K. et al. A syndrome of cirrhosis, chlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption//Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 2084–2091.
50. Esposito I., A. de Leone, G. Di Gregorio et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on non-absorbable antibiotics//J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 45. — P. 6016–6021.
51. Spencer N. J., Smith T. K. Simultaneous intracellular recordings from longitudinal and circular muscle during the peristaltic reflex in guinea-pig distal colon//J. Physiol. — 2001. — Vol. 533. — P. 787–799.
52. Husebye E. The patterns of small bowel motility: Physiology and implications in organic disease and functional disorders//Neurogastroenterol. Motil. — 1999. — Vol. 11. — P. 141–161.
53. Vantrappen G., Janssens J., Hellemans J. et al. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine//J. Clin. Invest. — 1977. — Vol. 59. — P. 1158–1166.
54. Малафеева Э. В., Граменицкий А. Б., Шевьева Е. Н. и др. Микробиология и иммунология гнойной хирургической инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами//Вестн. РАМН. — 1996. — № 2. — С. 44–45.
55. Bertok L. Bile acids in physico-chemical host defence//Pathophysiology. — 2004. — Vol. 11 (3). — P. 139–145.
56. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Тарасов К. М. и др. Билиарная недостаточность — этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. — М.: Изд. тов-во «АдамантЪ», 2008. — 228 с.
57. Делюкина О. В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции: Автореф. дис.... канд. мед. наук/О. В. Делюкина. — М., 2007. — 30 с.
58. Sabaté J. M., Jouët P., Harnois F. et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis//Obes. Surg. — 2008. — Vol. 18, № 4. — P. 371–377.
59. Червинец В. М., Михайлова Е. С., Джулай Г. С. и др. Микробиоценозы эзофагагастроуденальной зоны и дуоденогастральный рефлюкс у больных желчнокаменной болезнью//Материалы IX съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–5 марта 2009. — М., 2009. — с. 108–109.
60. Pomare E. W., Heaton K. W. The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism//Gut. — 1973. — Vol. 14. — P. 753–762.
61. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
62. Rubinstein E., Mark Z., Haspel J. et al. Antibacterial activity of the pancreatic fluid//Gastroenterology. — 1985. — Vol. 88, № 4. — P. 927–932.

63. *Kruszewska D., Ljungh A., Hynes S. O. et al.* Effect of the antibacterial activity of pig pancreatic juice on human multiresistant bacteria//*Pancreas*. — 2004. — Vol. 28, № 2. — P. 191–199.
64. *Holowachuk S. A., Bal'a M. F., Gerard P. D et al.* Nonparallel secretion of antibacterial activity and protein in porcine pancreatic juice//*Pancreas*. — 2004. — Vol. 28, № 2. — P. 232–238.
65. *Minelli E. B., Benini A., Bassi C.* Antimicrobial activity of human pancreatic juice and its interaction with antibiotics//*Antimicrob Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 9. — P. 2099–2105.
66. *Marotta F., Tajiri H., Li Z. L. et al.* Pure pancreatic juice from patients with chronic pancreatitis has an impaired antibacterial activity//*Int J. Pancreatol.* — 1997. — Vol. 22, № 3. — P. 215–220.
67. *Dominguez-Muñoz J. E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency//*Curr Gastroenterol Rep.* — 2007. — Vol. 9, № 2. — P. 116–122.
68. *Mancilla A. C., Madrid A. M., Hurtado H. C.* Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis//*Rev. Med. Chil.* — 2008. — Vol. 136, № 8. — P. 976–980.
69. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Клиническая гастроэнтерология: Руководство для врачей и студентов медицинских вузов. — 3-е изд., перер. и доп. — М.: Мед. информ. аг-во, 2004. — 768 с.
70. *Couco L., Salvagnini M.* Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin//*Minerva Gastroenterol Dietol.* — 2006. — Vol. 52. — P. 89–95.
71. *Lin H. C., Zhao X. T., Wang L.* Jejunal brake: inhibition of intestinal transit by fat in the proximal small intestine//*Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 326–329.
72. *Murphy G. M.* Depressing acid, deconjugating bile//*Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 154–155.
73. Парфенов А. И. Энтерология. — М.: МИА, 2008. — 1100 с.
74. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
75. *Oumi M., Yamamoto T.* A scanning electron microscope study on the effects of different bile salts on the epithelial lining of jejunal mucosa//*Med. Electron. Microsc.* — 2000. — Vol. 33. — P. 11–15.
76. *Bala L., Ghoshal U. C., Ghoshal U.* Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using ¹H NMR spectroscopy//*Magn. Reson. Med.* — 2006. — Vol. 56, № 4. — P. 738–744.