

УДК 616.36-002-085.-07-037

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А У ВЗРОСЛЫХ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Толоконская Н.П., Усолкина Е.Н., Хохлова Н.И., Василец Н.М.

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,

Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru;

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», Новосибирск, e-mail: ydif@mail.ru

В условиях неравномерной заболеваемости вирусным гепатитом А (ВГА) при стабильном преобладании у взрослых установлено смещение заболеваемости в более старшие возрастные группы, что сопряжено с нарастанием доли тяжелых форм. Выявлены высокий уровень эндогенной интоксикации (ЭИ) и ее длительное сохранение при среднетяжелой форме ВГА у взрослых (60 больных), достоверно более выраженные при наличии определенных видов исходной соматической патологии, что доказано изменениями биохимических показателей ЭИ: уровня малонового диальдегида в сыворотке крови, эффективной концентрации альбумина и резерва связывания альбумина. Большая эффективность антигемотоксической терапии при среднетяжелой форме ВГА (30 больных) по сравнению с общепринятой терапией подтверждена не только более быстрым купированием клинических и биохимических симптомов острой фазы ВГА, но и достоверно более выраженным дезинтоксикационным эффектом, что установлено по окончании лечения и далее в катамнезе.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, клинический диагноз, эндогенная интоксикация, антигемотоксическая терапия

VIRAL HEPATITIS A IN ADULTS: IMPROVING OF CLINICAL DIAGNOSIS AND THERAPY

Tolokonskaya N.P., Usolkina E.N., Khokhlova N.I., Vasilets N.M.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,

Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru;

Novosibirsk State Medical University of Roszdrav, Novosibirsk, e-mail: ydif@mail.ru

Viral hepatitis A (VHA) in Novosibirsk in 2000–2009 was characterized by changing level of morbidity, predominance of adults, the increasing part of severe forms. High level of endogenic intoxication (EI) and its significant duration were revealed in 60 patients with middle gravity form of VHA. The middle values of EI indicators (malone dialdehyde level in serum, albumin effective concentration, albumin binding reserve) were more significant in patients group with some kinds of previous somatic diseases in comparison with the opposite group, $p < 0.05$. More higher effectiveness of antigemotoxic therapy in 30 patients with middle gravity forms of VHA in comparison with the common therapy in control group (30 patients) has been demonstrated by the faster elimination of clinical and biochemical VHA manifestations and the faster dynamics of EI indexes during treatment and in katamnez.

Keywords: viral hepatitis A, clinical diagnosis, endogenic intoxication, antigemotoxic therapy

В условиях диссимбиоза как глобального биологического явления снижение общего уровня здоровья человека сопряжено с негативными изменениями структуры и качества инфекционных болезней, что находит подтверждение на примере вирусного гепатита А (ВГА). В частности, в возрастной структуре заболевших ВГА отмечается кардинальное смещение от детского возраста к старшим возрастным группам [7, 8, 9, 11]. Заболевание у взрослых чаще развивается на фоне уже имеющейся соматической патологии, свидетельствующей о наличии негативных изменений реактивности организма, иммунитета, эндогенной интоксикации (ЭИ) [1, 5, 10]. Использование принципиально новой многофакторной системы клинического анализа, предусматривающей учет характера, хронологии и взаимосвязей исходных видов патологии в значительном временном масштабе в сопоставлении с ин-

тегральными лабораторными показателями ЭИ, позволяет учесть особенности протекания ВГА у взрослых пациентов [1, 6]. Ранее неоднократно было показано доминирование в структуре заболевания ВГА у взрослой части популяции форм с однородной, часто малосимптомной или стертой, клиникой, за которой стоит неблагоприятное качество болезни, что не менее важно, чем риск развития редких, но трудно прогнозируемых тяжелых и фульминантных форм [5, 7, 11, 12]. В этих условиях еще более снижается ценность клинических симптомов острой фазы в раннем установлении и прогнозировании тяжести болезни и, таким образом, отсутствуют аргументы к обоснованию эффективной индивидуальной терапии.

Согласно фундаментальным научным представлениям о биологической роли острого инфекционного заболевания, ран-

нее назначение терапии, рассчитанной на саморегуляцию и разрешение ЭИ, предполагает получение кардинально более высокого эффекта не столько в быстром купировании симптомов острой фазы, сколько в содействии профилактике и исцелению хронических болезней, повышению здоровья в целом [4, 13]. Этим требованиям отвечает антигомтоксическая терапия, разработанная в соответствии с теорией гомтоксикологии Х.-Х. Реккевега [13], творчески развивающей традиции холистической медицины в определении здоровья и универсальных практических приемах его восстановления.

Цель исследования – изучение клинико-эпидемиологических особенностей ВГА у взрослых, совершенствование критериев клинического диагноза и использование их для обоснования и оценки эффективности терапии.

Материал и методы исследования

На основании данных ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области» проведен эпидемиологический анализ 2699 случаев ВГА у жителей Новосибирска в 2000–2009 гг., в котором оценивались динамика и характер заболеваемости, распределение больных по возрасту, структура клинических форм по тяжести. Для оценки возможностей раннего разграничения тяжелых и среднетяжелых форм и прогнозирования тяжести ВГА была сформирована группа из 141 взрослого больного, находившегося на лечении в МБУЗ «ГИКБ № 1» г. Новосибирска в 2005–2009 гг.: 81 больной – тяжелая и 60 больных – среднетяжелая форма. Диагноз подтвержден обнаружением IgM HAV методом ИФА.

У 60 пациентов, больных среднетяжелой формой ВГА, применена разработанная ранее интегральная система клинического анализа [1, 3, 7]. Характер и динамика клинических и биохимических симптомов острой фазы ВГА изучались в сопоставлении с частотой, характером и хронологией в различные возрастные периоды следующих видов заболеваний:

- 1) острых инфекционных заболеваний (ОИЗ) – острые респираторные заболевания, ангины и др.;
- 2) хронических заболеваний (ХЗ), обусловленных активацией эндогенной микрофлоры (хронический пиелонефрит, холецистит и др.);
- 3) заболеваний пищеварительной системы;
- 4) ХЗ дегенеративного характера (с выраженными атрофическими, склеротическими процессами).

Клиническая оценка у пациентов данной группы дополнялась определением интегральных лабораторных показателей ЭИ: уровня малонового диальдегида в сыворотке крови (МДА), характеризующего выраженность гидрофильного компонента ЭИ; эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и резерва связывания альбумина (РСА), отражающих резервные способности организма к дезинтоксикации [2]. Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 22 до 56 лет, у которых не выявлялись маркеры ВГ. Лабораторные показатели оценивались в динамике острой фазы четырехкратно с интервалом в неделю и в катамнезе через 1, 3 и 6 месяцев. У всех

больных (141 чел.) также определяли стандартные функциональные пробы печени и другие клинико-биохимические показатели.

Пациенты со среднетяжелой формой ВГА были разделены на 2 группы по 30 человек. В основную группу вошли пациенты, которым была обоснована и применена антигомтоксическая терапия в течение 3-х недель по разработанной схеме: Hepar compositum по 1 ампуле (2,2 ml) и Lymphomyosot по 1 ампуле (1,1 ml) в/м 2 раза в неделю, Coenzym-compositum по 1 ампуле (2,2 ml) и Ubichinon-compositum по 1 ампуле (2,2 ml) в/м 1 раз в неделю, Traumeel S и Hepar по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально. Контрольную группу составили 30 больных, получавшие общепринятую терапию ВГА.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 12.0 for Windows. Достоверность различий оценивалась с помощью непараметрических критериев: Манн-Уитни для абсолютных величин и хи-квадрата для относительных величин. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что заболеваемость ВГА в Новосибирске в 2000–2009 гг. имела неравномерный, порой взрывной характер, и ее показатели варьировались от 4,02 до 120,9 на 100 тыс. населения (от 71 до 1479 случаев), что происходило примерно в равных санитарно-эпидемиологических условиях в регионе. За максимальным подъемом заболеваемости в 2001 г. (120,9 в сравнении с 2000 г. – 31,39), следовал значительный ее спад до минимального в 2003 г. (6,8). Второй, менее существенный, подъем заболеваемости зарегистрирован в 2005 г. (28,9 в сравнении с уровнем 2004 г. – 8,8), за которым вновь следовал значительный ее спад в 2006 г. (7,59) с дальнейшим постепенным снижением к 2009 г. (6,27). Установлено возрастание и существенное преобладание доли взрослых среди заболевших ВГА (от 67,7 до 88,2%). Доля лиц в возрасте от 15 до 20 лет среди взрослых больных была максимальной в период подъема 2001 г. (76,3%), тогда как в последующие годы отмечалось постепенное ее снижение до 12% в 2009 г. В 2007 г. доля лиц старше 40 лет резко возросла – до 16% по сравнению с 1–9% в предыдущие годы. Изменение возрастной структуры ВГА у взрослых было сопряжено с постепенным повышением доли тяжелых форм болезни с 2004 г. – с 10 до 26%, по сравнению с 5,4–7,6% в 2000–2003 гг.

Ретроспективный сравнительный анализ характера течения острой фазы ВГА в группах больных среднетяжелой (60 чел.) и тяжелой формой (81 чел.) показал сопоставимую частоту основных клинических

симптомов в начальном периоде болезни – слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота и др. Нетипичные для ВГА симптомы также отмечались с сопоставимой частотой при среднетяжелой и тяжелой формах (28,3 и 34,5%, соответственно): постепенное начало болезни с субфебрильной (18,3 и 19,6%) или нормальной температурой (10 и 14,8%), артралгиями (11,6 и 23,0%). С появлением желтухи симптомы интоксикации сохранялись (25,0 и 25,9%) или даже усиливались (15 и 20,9%), $p > 0,05$, что затрудняло постановку диагноза в ранние сроки болезни. Только в более поздние сроки болезни удалось выявить статистически значимые отличия продолжительности симптомов при среднетяжелой и тяжелой формах, таких как слабость ($12,7 \pm 0,2$ против $14,1 \pm 1,1$ дней соответственно), тошнота ($4,5 \pm 0,2$ против $5,2 \pm 0,2$ дней), снижение аппетита ($10,0 \pm 0,5$ против $12,3 \pm 0,7$ дней), нарушение сна ($5,0 \pm 0,8$ против $8,2 \pm 0,8$ дней), гипотония ($2,7 \pm 0,3$ против $10,2 \pm 0,9$ дней), желтуха ($13,5 \pm 0,6$ против $15,5 \pm 0,5$ дней), $p < 0,05$. Только при тяжелой форме ВГА регистрировались повторная рвота (4,9%) и анорексия (6,1%).

Сравнительный анализ функциональных проб печени показал, что у большинства больных тяжелым ВГА исходная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровень общего билирубина колебались в тех же пределах, как и при среднетяжелом, и достоверно отличались только средние значения показателей между группами (АЛТ – $3203 \pm 192,2$ ед./л против 1854 ± 159 ед./л, АСТ – $2609 \pm 218,9$ ед./л против 1039 ± 147 ед./л, ГГТ – $325 \pm 30,0$ ед./л против $267,23 \pm 25,0$ ед./л, билирубин – $173 \pm 4,1$ мкм/л против $118,9 \pm 10,2$ мкм/л), $p < 0,05$.

Протромбиновый индекс (ПТИ) был снижен не только при тяжелой (66,6%), но и при среднетяжелой форме (48,3%), причем уровень ПТИ в период разгара в 88,8% случаев тяжелого ВГА варьировался в тех же пределах, как и при среднетяжелом – от 60 до 100%, что затруднило определение тяжести на ранних сроках болезни. Достоверно отличались только средние показатели ($76,5 \pm 1,6$ и $83,1 \pm 1,9\%$, соответственно), $p < 0,05$). У 16,0% больных тяжелым ВГА был снижен уровень мочевины, в отличие от среднетяжелой формы.

Таким образом, совокупность клинико-биохимических симптомов в ранние сроки болезни и даже в ее разгаре не являлась убедительным критерием оценки и прогнозирования тяжести течения заболевания.

В поисках дополнительных критериев клинического диагноза у 60 пациентов среднетяжелой формой ВГА были изучены частота и хронология определенных видов исходной патологии в сопоставлении с биохимическими показателями ЭИ. У большинства исследуемых были выявлены клинические факты, свидетельствующие о давних негативных изменениях реактивности организма и иммунитета, сопряженных с формированием ЭИ. Так, у 31,6% больных в 5-летний период, предшествующий ВГА, наблюдались изменения качества ОИЗ: утрата цикличности, затяжной характер, отсутствие лихорадки, трудности терапии. При этом к моменту возникновения ВГА у 58,3% больных регистрировались одно или несколько ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями. У 60,0% больных выявлялась хроническая патология пищеварительной системы, играющей ключевую роль в поддержании гомеостаза: хронические холецистит – у 25,0%, панкреатит – у 10,0%, гастрит – у 18,3%, хронические запоры – у 20,0%. У большинства больных ХЗ пищеварительной системы имели сочетанный характер. У 11,6% больных имели место ХЗ дегенеративного характера (гипертоническая болезнь, заболевания опорно-двигательного аппарата, анемия), которые возникали уже в возрасте 17–30 лет и сочетались с признаками негативных изменений реактивности организма.

Доказательством высокого уровня ЭИ в разгар среднетяжелой формы ВГА являлось повышение у всех 60% больных уровня МДА в сыворотке крови, который варьировался от 4,1 до 13,2 ммоль/л, и средний показатель достоверно отличался от нормы ($7,9 \pm 0,2$ ммоль/л против $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л), $p < 0,05$. Также были снижены показатели резервных механизмов дезинтоксикации: у 40% – уровень ЭКА, который варьировался от 24 до 55,6 г/л, при этом средний показатель в группе был достоверно ниже нормы ($36,0 \pm 0,6$ г/л против $44,3 \pm 1,6$ г/л). Уровень РСА снижен лишь у 21,6% больных, варьировал от 0,52 до 0,98 усл. ед., но при этом средний показатель был также достоверно ниже нормы ($0,80 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,89 \pm 0,02$ усл. ед.), $p < 0,05$.

Результаты сопоставления данных исходного соматического статуса с интегральными показателями ЭИ выявили, что средние показатели ЭКА были достоверно ниже в подгруппах больных с ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями ($35,0 \pm 0,7$ г/л против $37,2 \pm 0,7$ г/л) с патологией желчевыводящей системы в сочетании с хроническими запорами ($35,4 \pm 0,6$ г/л против $37,3 \pm 0,7$ г/л) и осо-

бенно низкие – при ХЗ дегенеративного характера ($34,9 \pm 1,5$ г/л против $38,8 \pm 0,8$ г/л) по сравнению с оппозитными подгруппами, $p < 0,05$. В подгруппе больных с ХЗ дегенеративного характера также выявлены достоверно более низкие показатели РСА в сравнении с оппозитной группой ($0,80 \pm 0,03$ усл.ед. против $0,83 \pm 0,02$ усл.ед.), $p < 0,05$. Проведенный анализ ставит вопрос о причинах и давности ЭИ у больных ВГА, обусловленной не столько течением гепатита, сколько наличием исходной соматической патологии.

У 30 больных среднетяжелым ВГА была применена разработанная нами схема антигемотоксической терапии. Первые, но не главные, доказательства ее более высокой эффективности по сравнению с контрольной группой (30 чел.), получавшей общепринятую терапию, заключались в достоверно меньшей продолжительности проявления клинических симптомов: слабости ($8,2 \pm 0,3$ против $12,7 \pm 0,2$ дней, соответственно), тошноты ($2,2 \pm 0,8$ против $4,5 \pm 0,2$ дней), снижения аппетита ($7,3 \pm 0,7$ против $10,0 \pm 0,5$ дней), нарушения сна ($3,1 \pm 0,8$ против $5,0 \pm 0,8$ дней), желтухи ($9,5 \pm 0,7$ против $13,5 \pm 0,6$ дней), $p < 0,05$.

Средние величины биохимических показателей функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) исходно, в процессе терапии и по ее окончании достоверно не отличались в сравниваемых группах. Однако в основной группе выявлена достоверно большая доля лиц с нормализацией биохимических показателей: ГГТ – через 2 недели терапии (60,0 и 30,0%, соответственно), ЩФ – через 3 недели терапии (93,3 и 63,3%), АЛТ (70,0 и 50,0%) и АСТ (60,0 и 43,3%) – через 1 месяц после окончания терапии ($p < 0,05$).

Исследования биохимических показателей ЭИ выявило сохранение ее выраженного уровня в обеих группах независимо от терапии в острую фазу болезни. Так, через 1 и 2 недели терапии в обеих группах сохранялись достоверные отличия средних показателей МДА, ЭКА и РСА от нормы, при этом достоверные различия между исследуемыми группами отсутствовали.

Через 3 недели терапии отмечена положительная динамика средних показателей МДА, ЭКА и РСА, но они по-прежнему достоверно отличались от нормы. Однако в этот период обозначилось более быстрое разрешение ЭИ при антигемотоксической терапии по достоверно более низкому среднему показателю МДА и более высоким средним показателям ЭКА и РСА в основ-

ной группе. Достоверные различия средних показателей МДА, ЭКА и РСА между группами сохранялись и через 1 мес. после терапии, и в эти же сроки в основной группе нормализовался средний показатель РСА. Через 3 мес. по окончании антигемотоксической терапии средние величины всех трех показателей ЭИ достоверно не отличались от нормы, тогда как в контрольной группе достоверные отличия показателей от нормы сохранялись как через 3 мес. наблюдения (МДА, ЭКА и РСА), так и через 6 мес. (МДА и РСА). Таким образом, в результате антигемотоксической терапии достигнут дезинтоксикационный эффект, что является посылком к оптимизации всей системы саморегуляции организма.

Заключение

Установленное в последнее десятилетие смещение заболеваемости ВГА к старшим возрастным группам, наблюдающееся и при других заболеваниях, свойственных детскому возрасту, требует осмысления связи этих фактов с изменениями популяционного иммунитета и рассмотрения их с позиции целостного здоровья человека. Результаты проведенного исследования подтвердили известное мнение, насколько в современных условиях усложнился клинический диагноз вирусных гепатитов в плане прогноза и оценки тяжести и планирования терапии. В условиях измененных реактивности и иммунитета сглаженность и внешне меньшая выраженность клинических проявлений не служат критериями благоприятного течения болезни. В исследовании получены дополнительные доказательства низкого уровня здоровья у большинства пациентов по сопоставлению характера клинических проявлений ВГА и видов исходной соматической патологии, свидетельствующей о негативных изменениях реактивности и ЭИ.

Использование информативных биохимических показателей ЭИ прояснило низкую диагностическую ценность клинических симптомов, а также давность и причины ЭИ, которая является патогенетической основой неблагоприятного течения любого ОИЗ и причиной формирования более серьезных видов патологии. Обеспечение дезинтоксикации является ключом к оптимизации механизмов саморегуляции и достижению эффекта иммуномодуляции как механизма самоисцеления. С этих позиций антигемотоксическая терапия рассматривается как пример универсальной регулирующей терапии, имеющей причинный характер.

Список литературы

1. Василец Н.М. Многофакторная клиническая оценка эндогенной интоксикации в диагностике и прогнозе острых вирусных гепатитов А и В: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 23 с.
2. Добрецов Г.Е., Миллер Ю.И. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – №5. – С. 20–23.
3. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А. Реактивность организма и эффективность антигемолитической терапии при хроническом описторхозе. I. Совокупная клиническая оценка // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2007. – № 2. – С. 7–11.
4. Хайне Х. Учебник биологической медицины. – М.: Арнебия, 2008. – 244 с.
5. Вирусный гепатит А у взрослых на современном этапе / Н.И. Хохлова, Н.П. Толоконская, Н.М. Лапицкая, Е.А. Губарева // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 28–31.
6. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных острым гепатитом В и их клиническое значение // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 11–15.
7. Острый гепатит А в Томске в 2005–2006 гг. / К.И. Чуйкова, Л.Л. Катанасова, В.Л. Якимов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 1. – С. 8–10.
8. Юшук Н.Д., Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А – важная общеклиническая проблема // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 19–25.
9. Alam S. Natural course of fulminant hepatic failure: the scenario in Bangladesh and the differences from the west // Saudi J. Gastroenterol. – 2009. – № 4. – P. 229–233.
10. Chatenoud L., Bach J.F. Genetic control of hepatitis A severity and susceptibility to allergy // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 3. – P. 848–850.
11. Hussain Z., Husain S.A., Almajhdi F.N., Kar P. Immunological and molecular epidemiological characteristics of acute and fulminant viral hepatitis A // Virol. J. – 2011. – Vol. 8. – P. 254.
12. Jung Y.M., Park S.J., Kim J.S. et al. Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 82, N 8. – P. 1318–1326.
13. Reckeweg H.-H. Homotoxikologie. – Baden-Baden: Aurelia, 1976.
- nykh hepatitov A i B [Multifactorial clinical estimation of endogenous intoxication in diagnosis and prognosis of acute viral hepatitis A and B]. Avtoref. dis. kand. med. Nauk. Novosibirsk, 2011. 23 p.
2. Dobretsov G.E., Miller Y.I. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1994. no.5. pp. 20–23.
3. Tolokonskaya N.P., Chabanov D.A. *Meditsinskaya parazitologiya i parasitarnye bolezni*. 2007. no.1. pp. 8–11.
4. Khaine H. *Textbook of biological medicine*. Moscow: Arnebiya, 2008. 244 p.
5. Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Lapitskaya N.M., Gubareva E.A. *Infektsionnye bolezni*. 2006. no.4. pp. 28–31.
6. Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Lapitskaya N.M., Pupyshv A.B., Goncharova I.A. *Infektsionnye bolezni*. 2007. no. 2. pp. 11–15.
7. Chuykova K.I., Katanakhova L.I., Yakimov V.L., Korobeynikova S.B., Zotova O.S., Beketova V.D., Terskova S.M. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2008. no.1. pp. 8–10.
8. Yshuk N.D., Karetkina G.N. *Klinicheskaya medicina*. 2006. no.5. pp. 19–24.
9. Alam S. *Saudi J. Gastroenterol*. 2009. no. 4. pp. 229–233.
10. Chatenoud L., Banh J.-F. *J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 121. pp. 848–850.
11. Hussain Z., Husain S.A., Almajhdi F.N., Kar P. *Virol. J*. 2011. no. 8. pp. 254.
12. Jung Y.M., Park S.J., Kim J.S., Jang J.H., Lee S.H., Kim J.W., Park Y.M., Hwang S.G., Rim K.S., Kang S.K., Lee H.S., Yun H.S., Jee Y.M., Jeong S.H. *J. Med. Virol*. 2010. Vol. 82. pp. 1318–1326.
13. Reckeweg H.H. *Homotoxikologie*. Baden-Baden: Aurelia, 1976.

Рецензенты:

Любарский М.С., д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической лимфологии и заместитель директора по научной и лечебной работе Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Ляхович В.В., д.б.н., профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 18.05.2012.