

## Многофакторная клиничко-лабораторная оценка эндогенной интоксикации при хроническом гепатите В

Хохлова Н.И.<sup>1,2</sup>, Толоконская Н.П.<sup>1,2</sup>, Пупышев А.Б.<sup>2</sup>

## Multifactor clinical-laboratory valuation of endogenic intoxication in chronic hepatitis B

*Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Pupyshv A.B.*

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup> НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск

© Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Пупышев А.Б.

Для многофакторной оценки эндогенной интоксикации (ЭИ) при хроническом гепатите В (ХГВ) у 100 больных ХГВ изучены настоящие симптомы болезни и данные о характере и взаимосвязи различных видов исходной соматической патологии, а также определены флюоресцентным методом эффективная концентрация альбумина (ЭКА) и резерв связывания альбумина (РСА) двукратно с интервалом 18—20 дней на фоне общепринятой патогенетической терапии. У больных ХГВ по сравнению с контрольной группой (20 клинически здоровых лиц) выявлено снижение средних показателей ЭКА и РСА ( $p < 0,05$ ), которое имело стойкий характер на фоне терапии. Установлены более выраженные изменения средних уровней ЭКА и РСА в подгруппах больных с негативными изменениями качества острых инфекционных заболеваний в анамнезе, а также с определенными хроническими заболеваниями внутренних органов по сравнению с оппозитными подгруппами ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, многофакторная оценка, эндогенная интоксикация, эффективная концентрация альбумина.

For the determining of the role of clinical data and integral laboratory indices in the valuation of endogenic intoxication (EI) in chronic hepatitis B (HNB) 100 patients and 20 healthy adults were examined. The present symptoms of the disease and the facts about the character and communication of somatic diseases were studied and the effective concentration of albumin (ECA) and the reserve of albumin binding (RAB) were defined by fluorescence method twice at 18—20 days interval. The lowering of average indices of ECA and RAB was revealed in HNB patients in comparison with control group ( $p < 0,05$ ), and this lowering was stable during the treatment. ECA and RAB levels reducing was more marked in HNB patients with negative changes of acute infectious diseases character and in patients with definite chronic somatic diseases in comparison with the opposite groups ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** chronic hepatitis B, multifactor valuation, endogenic intoxication, effective concentration of albumin.

УДК 616.36-002.2-02-099-07

### Введение

Последние десятилетия характеризуются все большим распространением персистирующей HBV-инфекции среди населения планеты [13]. Формирование сложной болезни у HBV-инфицированных лиц связывают не только с активностью вирусной инфекции с развитием системных поражений, но и с наличием других неблагоприятных воздействий на организм (так называемых ко-факторов). Среди них — экологические факторы, алкоголизм, наркомания, агрессивная лекарственная терапия, активность других инфекционных агентов, наличие у большинства лиц

хронической соматической патологии, нередко сочетанного характера [5, 12—14]. Поэтому для определения тяжести общего заболевания у лиц с персистирующей HBV-инфекцией, риска его прогрессирования, обоснования необходимости и точек терапии, которая обеспечила бы снижение агрессивности вирусной инфекции и купирование системных патологических проявлений, необходима целостная клиническая оценка болезни, не ограничивающаяся рамками нозологической формы.

Ключевым показателем целостной оценки организма является состояние его внутренней среды, особенно сосудов и внеклеточного матрикса. Скрытое

или малосимптомное течение хронических соматических заболеваний воспалительного и особенно дегенеративного характера сопряжено с напряжением работы функциональных систем дезинтоксикации, с последующим истощением их резервов и формированием эндогенной интоксикации (ЭИ) на уровне внеклеточного матрикса и клеток [6, 10, 15], что играет важную роль в запуске системных нарушений саморегуляции, реактивности организма и иммунитета в целом. Ввиду этого ЭИ в настоящее время рассматривается как основа возникновения и прогрессирования хронических заболеваний внутренних органов и, соответственно, как важный интегральный критерий их тяжести [1, 3, 6].

В отличие от острых инфекционных заболеваний при хронической соматической патологии, и хроническом гепатите В (ХГВ) в частности, клинические симптомы малоинформативны в оценке ЭИ, а общепринятые лабораторные методы ее диагностики, основанные на определении концентрации токсических веществ в крови, не отражают истинной выраженности ЭИ, формирующейся на тканевом и клеточном уровнях [10]. Ввиду этого для более точной оценки ЭИ у больных ХГВ особо ценным представляется изучение клинических переходов в развитии различных видов соматической патологии в значительном временном масштабе [8, 10, 15]. Такая расширенная клиническая оценка может быть дополнена определением интегральных лабораторных показателей ЭИ [1, 3]. Информативным интегральным биохимическим показателем ЭИ, реагирующим даже на минимальные метаболические перестройки, является связывающая способность альбумина, или эффективная его концентрация (ЭКА) [1, 2]. Снижение ЭКА свидетельствует о нагрузке альбумина токсичными лигандами и, следовательно, степени ЭИ. По соотношению ЭКА и общей концентрации альбумина (ОКА) судят о доле свободных центров альбумина — резерве связывания альбумина (РСА).

Цель настоящей работы — изучить значение показателей связывающей способности альбумина в многофакторной клинико-лабораторной оценке ЭИ у больных ХГВ.

## **Материал и методы**

Исследованы 100 больных ХГВ в возрасте от 17 до 65 лет (средний возраст  $(38,5 \pm 4,6)$  года), находившихся на лечении в Городской инфекционной

клинической больнице № 1 (г. Новосибирск), отобранных методом случайной выборки. Диагноз у всех пациентов был верифицирован выявлением общепринятого спектра маркеров ХГВ методом иммуноферментного анализа — HbSAg, IgG HbcAg, IgG HBeAg и (или) IgGHbsAg, в ряде случаев — HBeAg, IgM HbcAg.

С целью целостной оценки состояния организма больного была применена собственная система совокупной расширенной клинической оценки случая заболевания [8, 9, 11]. Наряду с учетом общепринятых клинических симптомов гепатита и стандартных функциональных проб печени эта система предусматривала изучение характера, хронологии развития и взаимосвязи определенных видов соматической патологии на протяжении всей жизни больного. В качестве клинических критериев, косвенно свидетельствующих о наличии ЭИ, рассматривались наличие, характер и давность хронической соматической патологии, в частности хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) и особенно заболеваний дегенеративного характера (заболеваний с преобладанием атрофических и склеротических процессов, а также формирующихся на их основе опухолевых процессов). Формированию глубокой ЭИ всегда предшествуют и сопутствуют негативные изменения иммунологической реактивности организма, нарушения эндобиоценоза, в связи с чем также изучалось изменение качества инфекционных болезней у пациентов. Так, оценивались частота, хронология и изменение качества острых инфекционных заболеваний (ОИЗ) — острых респираторных заболеваний, острых кишечных инфекций, ангин и других в различные возрастные периоды. Наряду с этим регистрировались наличие и характер ХВЗ, связанных с активацией эндогенных инфекций (хронические пиелонефрит, холангиохолецистит, тонзиллит, синусит, бронхит и др.).

ЭКА и ОКА сыворотки крови определяли флюоресцентным методом [2] на флюориметре Hitachi MPF-4 (Япония) с использованием набора реактивов «Альбумин-Зонд» (г. Москва) дважды: при поступлении больных в стационар и через 18—20 дней на фоне общепринятой патогенетической терапии. Расчет значений ЭКА и ОКА (г/л) проводили путем наложения показателей флюоресценции на построенную ранее калибровочную кривую.

Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 22 до 56 лет (средний возраст  $(27,1 \pm 2,1)$  года), у которых не были выявлены маркеры вирусных гепатитов А, В и С. В контрольной группе значения ЭКА находились в пределах от 35 до 51 г/л, РСА — от 0,8 до 0,98 усл. ед.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладной программы Statistica 6.0. Определяли среднее значение  $M$  и ошибку среднего  $m$ , оценивали уровень статистической значимости различий по критериям Манна—Уитни и  $\chi^2$ , ранговую корреляцию Спирмена.

## Результаты и обсуждение

У наблюдавшихся 100 больных ХГВ отмечались различные выраженность и давность возникновения клинических симптомов гепатита (астения, диспепсия, гепатомегалия, желтуха и др.). Так, у 44% пациентов указанные симптомы возникли впервые за 1—4 нед до настоящего поступления в стационар, где был диагностирован ХГВ. У других 56% обследованных ХГВ был выявлен ранее, причем у 24% он характеризовался малосимптомным монотонным течением, а у 24% протекал с редкими обострениями, с давностью проявлений от 2 мес до 17 лет (в среднем  $(3,5 \pm 0,6)$  года). У остальных 8% больных имела место бессимптомная НВВ-инфекция с различной давностью инфицирования (в среднем  $(5,5 \pm 0,9)$  года).

На момент поступления в стационар у большинства пациентов (84%) имели место те или иные симптомы, которые у больных гепатитом принято расценивать как проявления интоксикации: слабость (80%), снижение аппетита (35%), тошнота (35%), рвота (17%), нарушение сна (10%), головокружение (14%), гипотония (31%), повышение температуры до субфебрильных (22%) и даже фебрильных (9%) цифр.

У 39% пациентов имела место желтуха, из них у половины (56,4%) она была маловыраженной, редко (10,2%) — интенсивной. Уровень билирубина при поступлении варьировал от 6,8 до 315,0 мкмоль/л (в среднем  $(53,5 \pm 6,5)$  мкмоль/л). Активность гамма-глутамилтрансферазы была повышена (более 50 ед./л) у 52,0% пациентов (в среднем  $(165 \pm 34,7)$  ед./л), щелочной фосфатазы (более 290 ед./л) — у 30,0% (в среднем  $(290,0 \pm 26,4)$  ед./л). Активность аланинаминотрансферазы значительно варьировала — от 10 до 2 828 ед./л ( $432,0 \pm 92,4$ ), аспартатаминотрансферазы —

от 12 до 2 131 ед./л ( $268,0 \pm 58,5$ ). Показатели цитолиза чаще находились в пределах нормы (у 33%) или были незначительно повышены (до 5 раз выше нормы) — у 37% больных. Увеличение активности аминотрансфераз в 5—10 раз выше нормы отмечалось у 6% больных, в 10—20 раз — у 4%, в 20 раз и более — у 20% пациентов.

Установленные клинические и биохимические признаки ХГВ являются следствием действия на организм многих причин наряду с вирусом гепатита В. Так, у 28% больных имело место злоупотребление алкоголем, в том числе у 1% — в сочетании с употреблением наркотиков. У большинства (89%) обследованных выявлена хроническая соматическая патология, нередко сочетанного характера, что предполагало многообразие механизмов формирования ЭИ [4, 6, 10, 15]. У 64% пациентов регистрировались только ХВЗ. У других 25% больных наряду с ХВЗ имели место одно или несколько заболеваний дегенеративного характера — сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, узловатый зоб, постинфарктный кардиосклероз, инсульт, гидронефроз, пневмосклероз, злокачественные опухоли и другие, что предполагало особую глубину ЭИ на уровне межклеточного матрикса [10, 15].

В числе хронических соматических заболеваний наиболее частыми (79%) были заболевания пищеварительной системы, при этом у 41% больных отмечалось взаимосвязанное поражение различных ее отделов. Функциональная несостоятельность желчевыводящей системы установлена у 63% пациентов, в том числе у 61% больных с применением инструментальных методов был диагностирован хронический холангиохолецистит. Хронический панкреатит выявлен у 22% пациентов, хронический гастрит (гастроудоденит) — у 18%, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — у 5%, хронические запоры — у 5% больных.

О негативных изменениях иммунологической реактивности организма судили по изменению качества инфекционных болезней у обследованных пациентов. Яркость проявлений ОИЗ с фебрильной температурой и их естественная цикличность свидетельствуют о должной реактивности организма и его высокой способности к самоисцелению [9, 10]. В то время как стертые и даже бессимптомные течение инфекций, сопряженное с прогрессированием серьезной соматической патологии, свидетельствует о сниженной им-

мунологической реактивности организма, срыве его воспалительно-регенераторного потенциала [4, 15]. Так, у 56% больных в последние 5 лет или более при ОИЗ не возникала фебрильная температура, а у 17% вообще не регистрировались ОИЗ. Наряду с этим у большинства пациентов (77%) выявлено одно или несколько ХВЗ, связанных с активацией эндогенных инфекций, в том числе хронические: холангиохолецистит — у 61%, пиелонефрит — у 12%, бронхит — у 9%, тонзиллит — у 8%, аднексит — у 4% больных.

Частота клинических симптомов интоксикации достоверно не различалась в подгруппах больных ХГВ в зависимости от наличия различных видов соматической патологии и токсических воздействий. Исключение составила подгруппа больных с дегенеративными заболеваниями, у которых по сравнению с остальными пациентами реже регистрировалась тошнота (24,0% против 38,6%), рвота (8,0% против 20,0%) и фебрильная температура (12,0% против 25,3%) ( $p < 0,05$ ), что можно предположительно объяснить негативными изменениями реактивности организма и угасанием у них естественных экскреторных реакций [15].

Значения ЭКА и РСА у больных ХГВ при первом исследовании существенно варьировали: уровень ЭКА — от 28,5 до 52,0 г/л, РСА — от 0,69 до 0,96 усл. ед. Снижение уровня ЭКА регистрировалось у 51% больных, РСА — у 41%, в то время как субъективные симптомы интоксикации выявлялись у большинства боль-

ных (84%). Средние значения показателей ЭКА и РСА были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже показателей группы контроля (таблица). Частота снижения ЭКА и РСА и их средние уровни в подгруппах с наличием и отсутствием клинических симптомов интоксикации достоверно не отличались.

На момент второго исследования показатели ЭКА ниже нормы установлены у 38% больных, РСА — у 37%, несмотря на купирование внешних проявлений болезни у 90% пациентов. Установлено в эти сроки значительное снижение в группе больных ХГВ средних значений активности аланинаминотрансферазы до  $(145,0 \pm 26,3)$  ед./л, аспартатаминотрансферазы до  $(86 \pm 12,2)$  ед./л, гамма-глутамилтрансферазы до  $(132 \pm 25,0)$  ед./л, щелочной фосфатазы до  $(240 \pm 20,9)$  ед./л, уровня билирубина до  $(25,2 \pm 2,4)$  мкмоль/л, тогда как средние показатели ЭКА и РСА практически не претерпели изменений по сравнению с исходными (таблица). Полученные факты свидетельствуют, что субъективные симптомы у больных ХГВ имеют относительное значение в оценке ЭИ, в то время как показатели связывающей способности альбумина позволяют фиксировать ее даже при отсутствии клинических проявлений болезни. Была установлена положительная корреляция Спирмена между уровнями ЭКА и РСА при первом и втором исследованиях ( $r = 0,76$ ), тогда как достоверной корреляции показателей ЭКА и РСА с другими биохимическими показателями не выявлено.

Средние показатели ЭКА и РСА ( $M \pm m$ ) с учетом наличия различных видов соматической патологии и токсических воздействий

Группа больных	ЭКА 1, г/л	ЭКА 2, г/л	РСА 1, усл. ед.	РСА 2, усл. ед.
Контрольная (20 человек)	44,3 ± 1,6	44,5 ± 1,6	0,89 ± 0,02	0,89 ± 0,02
Больные ХГВ (100 человек)	35,5 ± 0,4*	36,3 ± 0,4*	0,81 ± 0,01*	0,81 ± 0,01*
Без сопутствующих ХВЗ (11 человек)	40,5 ± 0,4	41,6 ± 0,5	0,86 ± 0,01	0,88 ± 0,01
С ХВЗ без дегенерации (64 человека)	36,2 ± 0,5*	36,7 ± 0,5*	0,81 ± 0,01*	0,82 ± 0,01*
С дегенеративными заболеваниями (25 человек)	31,7 ± 0,3**	33,0 ± 0,3**	0,77 ± 0,01**	0,79 ± 0,01**
С заболеваниями пищеварительной системы (79 человек)	34,4 ± 0,4*	35,3 ± 0,4*	0,79 ± 0,01*	0,81 ± 0,01*
Без таковых (21 человек)	39,6 ± 1,1	40,5 ± 0,9	0,86 ± 0,01	0,86 ± 0,01
С заболеваниями желчевыделительной системы (69 человек)	34,2 ± 0,4*	34,8 ± 0,6*	0,79 ± 0,01*	0,80 ± 0,01*
Без таковых (31 человек)	38,6 ± 0,8	39,5 ± 0,6	0,85 ± 0,01	0,85 ± 0,01
С хроническими запорами (16 человек)	32,8 ± 0,5*	33,7 ± 0,6*	0,76 ± 0,01*	0,77 ± 0,01*
Без таковых (88 человек)	35,9 ± 0,4	36,6 ± 0,4	0,82 ± 0,01	0,82 ± 0,01
С ХВЗ, обусловленными эндогенными инфекциями (77 человек)	34,7 ± 0,4*	35,3 ± 0,5*	0,80 ± 0,01	0,80 ± 0,01
Без таковых (23 человека)	38,2 ± 0,5	39,6 ± 0,5	0,83 ± 0,01	0,84 ± 0,01
ОИЗ без фебрильной температуры (56 человек)	34,2 ± 0,5*	35,2 ± 0,6	0,79 ± 0,01*	0,80 ± 0,01*
ОИЗ с фебрильной температурой (44 человека)	37,4 ± 0,6	37,8 ± 0,5	0,83 ± 0,01	0,83 ± 0,01
Отсутствие ОИЗ в течение 5 лет и более (17 человек)	31,8 ± 0,8*	33,9 ± 0,7*	0,76 ± 0,02*	0,78 ± 0,02*
Наличие ОИЗ (87 человек)	37,8 ± 0,4	38,5 ± 0,4	0,82 ± 0,01	0,82 ± 0,01
С токсическими воздействиями (28 человек)	36,1 ± 0,6	36,3 ± 0,6	0,82 ± 0,01	0,83 ± 0,01

Без таковых (72человека)	35,3 ± 0,6	36,3 ± 0,5	0,80 ± 0,01	0,81 ± 0,01
--------------------------	------------	------------	-------------	-------------

Примечание. Уровень статистической значимости различий между подгруппами больных ХГВ с фоновой патологией и без таковой, а также между группой контроля и общей группой больных ХГВ: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

В подгруппе больных с ХВЗ без признаков дегенерации средние показатели ЭКА и РСА при двух исследованиях были достоверно ниже как по сравнению с группой контроля, так и с подгруппой больных ХГВ без каких-либо сопутствующих хронических заболеваний (таблица). Подгруппа больных, у которых наряду с ХВЗ имели место дегенеративные заболевания, характеризовалась наиболее низкими показателями ЭКА и РСА.

Подгруппа пациентов с заболеваниями пищеварительной системы также отличалась достоверно более низкими показателями ЭИ по сравнению с оппозитной подгруппой (таблица). Более выраженными оказались изменения средних уровней ЭКА и РСА у больных с патологией желчевыделительной системы по сравнению с теми, у кого она не регистрировалась ( $p < 0,05$ ). Еще более существенное снижение средних показателей ЭКА и РСА было установлено в подгруппе больных с хроническими запорами ( $p < 0,05$ ). Достоверно более низкими по сравнению с оппозитной группой были показатели ЭКА и РСА у пациентов с ХВЗ, обусловленными эндогенными инфекциями, и у тех больных, у которых в последние 5 лет или более ОИЗ не сопровождалась фебрильной температурой или вообще не регистрировались. Установлена обратная корреляционная связь уровней ЭКА и РСА с количеством ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями ( $r = -0,60$ ).

Однонаправленные изменения показателей ЭИ в подгруппах с различными видами соматических заболеваний, а также с признаками нарушения иммунологической реактивности организма объясняются преобладающим сочетанным характером патологии у больных ХГВ, что было показано выше.

Не выявлено достоверных различий в выраженности лабораторных показателей ЭИ у больных ХГВ с токсическими воздействиями по сравнению с больными без таковых. В трактовке полученных данных необходимо учитывать, что в подгруппе больных с токсическими воздействиями по сравнению с оппозитной группой отмечалась достоверно меньшая частота ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями (67,8% против 80,5%), несколько меньшая частота дегенеративных заболеваний (21,4% против 26,4%),

что при сопоставимой частоте других видов патологии могло нивелировать различия показателей ЭИ между подгруппами.

## Заключение

Установленная у больных ХГВ высокая частота хронической соматической патологии, прежде всего пищеварительной системы, и токсических воздействий свидетельствует о многообразии причин, определяющих симптоматику и характер течения заболевания, и механизмов формирования у них ЭИ. Выявленная однотипность и неспецифичность клинических и биохимических симптомов у больных ХГВ (астения, диспепсия, реже желтуха, синдром цитолиза и др.) лишний раз подтверждает отсутствие рамок нозологической формы у лиц с персистирующей HBV-инфекцией, как и с другими персистирующими инфекциями, что требует целостной оценки организма больного. С учетом малой информативности настоящих клинических симптомов в оценке ЭИ у больных ХГВ в определении ее выраженности большое значение приобретает совокупность клинических данных, выходящих за рамки нозологической формы, и интегральных лабораторных показателей ЭИ.

Информативность показателей связывающей способности альбумина (ЭКА и РСА) в оценке ЭИ продемонстрирована ранее в онкологии, токсикологии, хирургии, реаниматологии [1], а также впервые в исследовании при остром вирусном гепатите В [11]. Выявленные у больных ХГВ достоверные изменения показателей ЭКА и РСА по сравнению с группой контроля имели стойкий характер на фоне общепринятой патогенетической терапии, несмотря на быстрое купирование клинических и биохимических проявлений у большинства пациентов. Эти факты свидетельствуют о значительной глубине метаболических нарушений в организме пациентов ХГВ и давности формирования у них ЭИ.

Установлена достоверно большая выраженность изменений ЭКА и РСА в подгруппах больных с определенными видами хронической соматической патологии и с признаками нарушения иммунологической реактивности организма. Максимальные изменения лаборатор-

ных показателей ЭИ обнаружены у больных с дегенеративными соматическими заболеваниями. Эти факты лишь подтверждают клинические свидетельства того, что ХГВ у современных пациентов развивается уже в условиях исходной ЭИ и негативных изменений реактивности организма. Выявленная у больных ХГВ совокупность видов соматических заболеваний, имеющих в своей основе глубокую ЭИ, должна рассматриваться фактором риска активации персистирующей НВВ-инфекции и в целом прогрессирования связанной с ней болезни, а также является основой для определения точек приложения регулирующей терапии, направленной на оптимизацию механизмов дезинтоксикации и восстановление реактивности организма.

Таким образом, результаты проведенного исследования имеют прямое отношение к вопросам долгосрочного прогнозирования при хронических вирусных гепатитах. Использование многофакторной клинико-лабораторной оценки ЭИ у больных ХГВ дает важные аргументы при определении тяжести болезни при сходных клинических и биохимических ее проявлениях, позволяет обеспечить дифференцированный подход к терапии в расчете на благоприятный прогноз в отношении здоровья пациента в целом, в чем и заключается профилактика неблагоприятных исходов хронического гепатита.

#### Литература

1. Грызунов Ю.А., Закс И.О., Мороз В.В. и др. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. 2004. № 6. С. 68—74.
2. Добрецов Г.Е., Миллер Ю.И. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови // Клинич. лаб. диагностика. 1994. № 5. С. 20—23.
3. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в

- организме // Эфферентная терапия. 2000. № 4. С. 3—13.
4. Серов В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни. М.: Мед., 1999. 303с.
5. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2004. 384 с.
6. Титов В.Н. Теория биологических функций и совершенствование диагностического процесса в клинической биохимии // Клинич. лаб. диагностика. 2009. № 4. С. 3—14.
7. Толоконская Н.П. Биологический смысл острых инфекционных заболеваний в общей линии здоровья человека // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. Прил. 1. С. 256.
8. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // Инфекционные болезни. 2007. № 2. С. 42—47.
9. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А. Реактивность организма и эффективность антигомотоксической терапии при хроническом описторхозе. Сообщение 1. Совокупная клиническая оценка // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2007. № 1. С. 8—11.
10. Хайне Х. Учебник биологической медицины. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2008. 244 с.
11. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапцкая Н.М. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В и их клиническое значение // Инфекц. болезни. 2007. № 2. С. 11—15.
12. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors // J. Hepatol. 2008. V. 48, № 2. P. 335—52.
13. Lok A.S.F., McMahon B.J. Chronic hepatitis B // Hepatology. 2007. V. 45, № 2. P. 507—539.
14. McMahon B.J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection // Hepatology. 2009. V. 49 (5 Suppl). P. 45—55.
15. Reckeweg H.-H. Homotoxikologie. Baden-Baden: Aurelia, 1976.

Поступила в редакцию 18.08.2010 г.

Утверждена к печати 01.04.2011 г.

#### Сведения об авторах

**Н.И. Хохлова** — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней НГМУ, ст. науч. сотрудник НИИ РППМ СО РАМН (г. Новосибирск).

**Н.П. Толоконская** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней НГМУ, зав. отделом региональных проблем инфекционной патологии НИИ РППМ СО РАМН (г. Новосибирск).

**А.Б. Пупышев** — канд. биол. наук, зав. биохимической лабораторией ЦНИЛ НГМУ (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

*Хохлова Наталья Игоревна*, тел.: 8-929-382-2270, (383) 218-19-95, факс (383) 222-73-23; e-mail: talitas@bk.ru