УДК 616.342-005.3

Н. В. Чижиков, О. Н. Опарина, С. В. Кадетов, Л. А. Пазова

ЭНДОТОКСИНОВАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С КАК ПРОФИЛАКТИКА РАКА ПЕЧЕНИ

Изложены результаты обследования группы больных вирусным гепатитом С. Установлено участие эндотоксиновой агрессии (кишечного происхождения) в патогенезе изучаемой патологии. Сделан вывод, что использование антиэндотоксиновой составляющей в комплексной терапии больных позволяет значительно повысить эффективность лечения вирусного гепатита С.

Введение

Вирусный гепатит С (ВГС) (вирусоносительство) является одним из этиологических агентов развития рака печени [1].

В настоящее время доказана роль кишечного липополисахарида (ЛПС) в развитии и прогрессировании ВГС, потому что одним из биологических свойств ЛПС (эндотоксина – ЭТ) является ответственность за противовирусный иммунитет. Развитие эндотоксиновой агрессии (ЭА) приводит к хронизации воспалительного процесса с клиническим развитием хронического гепатита, цирроза-рака печени.

В клинической практике бывают случаи, когда оценка проводимого лечения затруднена, к ним относятся: отсутствие антител к ВГС у пациентов с иммунодефицитным состоянием; сочетание нормальных показателей печеночных трансаминаз с наличием антител (АТ) к ВГС. У 20 % пациентов этиология вирусного гепатита не установлена [2]. Однако, несмотря на высокую чувствительность методов генной диагностики (РНК, метод ОТ-ПЦР, Анти HCV IgM качественный и количественный и др.), нередки случаи несоответствия данных биохимических, иммунологических исследований.

Целью данного исследования явилось установление значимости скрининговых диагностических эндотоксин-тест-систем в диагностике, прогрессировании и лечении ВГС.

Материал и методы

В клинике Института общей и клинической патологии с 1999 по 2005 гг. находились на динамическом наблюдении 36 пациентов с диагнозом ВГС, установленным на основании эпидемиологического анамнеза (парентерального анамнеза за последние 6 мес.) и клинической картины.

Обследование на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов (РНК HCV, Анти HCV, Анти HCV IgM количественный и качественный и др.) проводили в диагностическом центре ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ. В каждом образце крови определяли ее биохимические показатели и эндотоксин к грамотрицательным бактериям кишечника, антитела к антигенам Re-гликолипиду, E.coli O14 по эксклюзивным методикам, разработанным в лаборатории института [3–5].

В исследовании использовали адаптированный к клиническим условиям специальный метод определения концентрации ЭТ в крови – ЛАЛ-тест,

основанный на способности кишечного ЛПС вызывать коагуляцию гемолимфы рачка *Limulus polyphemus*. Контрольные показатели нормы содержания ЛПС в плазме крови были получены при исследовании сыворотки крови 30 практически здоровых волонтеров 20–40 лет, у которых отсутствовали какие-либо хронические заболевания. В физиологических условиях (контрольная группа) ЭТ в плазме крови определялся лишь в каждом третьем случае (в 33,82 %) в концентрации от 0 до 1,0 ЕУ/мл, средний показатель – $0,19 \pm 0,03$ ЕУ/мл. Гуморальное звено антиэндоксинного иммунитета (АЭИ) оценивали по титрам антител в условных единицах оптической плотности (у.е. О.П.) к ЭТ (гликолипиду хемотипа Re) и к ЛПС *E.coli* O14, который содержит общий антиген энтеробактерий, и определяли в иммуноферментной реакции при помощи конъюгата стафилококкового протеина А с пероксидазой хрена на полистироловых планшетах, сенсibilизированных соответствующими антигенами. В физиологических условиях (контрольная группа) титры АТ в плазме крови к Re-гликолипиду составляли $198,82 \pm 1,96$ у.е. О.П. и к ЛПС *E.coli* O14 – $400,47 \pm 2,07$ у.е. О.П. [1].

Обследовано 36 больных ВГС – 26 (73,2 %) мужчин и 10 (27,7 %) женщин в возрасте от 26 до 50 лет ($37,3 \pm 3,1$ года). Длительность заболевания составила от 1 года до 7 ($4,2 \pm 0,7$) лет. При определении генотипа вируса гепатита С диагностирован 1b тип у 18, E – у 10, у 8 больных он был не установлен.

При поступлении по результатам обследования больные ВГС были выделены в две группы: 1-я группа – с ВГС без отклонений в биохимических показателях крови – 13 (33,3 %), 2-я группа – с ВГС и наличием отклонений от нормы в биохимических показателях крови – 23 (66,7 %) человека. Необходимо отметить, что две трети больных составили пациенты с явлениями цитолиза и(или) холестаза, т.е. в стадии активного процесса.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке эпидемиологического анамнеза были выявлены следующие источники инфицирования: у 9 (25 %) – наличие указаний на оперативное вмешательство, у 4 (11,1 %) – внутривенное употребление наркотиков, у 4 (11,1 %) – переливание крови, у 2 (5,5 %) – нанесение татуировки, а у 7 (47,3 %) не было данных за парентеральный анамнез.

Основными жалобами у пациентов были: общая слабость, ухудшение аппетита (90 %), похудание на 5–10 кг (52 %), боли и тяжесть в правом подреберье (48 %), изжога и отрыжка (32 %), желтушность склер (22,2 %) и кожный зуд (21,3 %).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены следующие эхоструктурные изменения: диффузные изменения печени у 92,6 %, диффузные изменения поджелудочной железы у каждого третьего пациента, явления хронического холецистита и холестероза у 70 %, гепатомегалия у 32 %, умеренная спленомегалия у 22 %, жировая дистрофия печени у 7,4 % и полипоз желчного пузыря у 7,4 % больных. У 9 (25 %) пациентов было выявлено сочетанное поражение всех органов гепатохолецистопанкреатолиенальной области.

Средние значения клинико-биохимических показателей крови в 1 и 2-й группах представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, значимые изменения были отмечены во 2-й группе больных в виде повышения печеночных трансаминаз и других ферментов,

что подтверждает лабораторные признаки вирусного поражения печени с активностью процесса. В 1-й группе больных исследуемые показатели соответствовали норме, что указывает на отсутствие активности хронического вирусного воспалительного процесса.

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели крови у больных ВГС до и после лечения

Показатели	Норма	1-я группа, n = 13		2-я группа, n = 23	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АлАТ	до 40 н/моль/л	27,7±2,3	15,6±1,6	84,1±13,8*	55,9±12,7*
АсАТ	до 37 н/моль/л	31,2±5,6	16,3±2,3	59,2±9,6*	40,3±6,5*
Щелочная фосфатаза	64-290 н/моль/л	63,5±6,3	42,3±5,6	161,5±4,6*	114,6±5,8*
Общий билирубин	8,3-17,1 мкмоль/л	12,8±2,6	10,2±1,9	22,8±6,9	14,9±2,1
ГГТ	6-37 У/л	26,8±5,6	22,6±4,6	50,1±12,4*	28,6±8,1
Общий холестерин	до 5,2 ммоль/л	4,4±1,3	4,3±1,9	5,6±0,42	5,1±0,27

Примечание. * – значимые изменения показателей между группами ($p < 0,05$).

Многие исследователи считают, что развитие хронической стадии ВГС можно подтвердить только при обнаружении РНК ВГС в организме больного. В наших исследованиях у больных ВГС в 100 % случаях выявили РНК ВГС [2]. 19,5 % из них в течение 1–2 лет обращались в различные ЛПУ г. Москвы, где не смогли установить причину заболевания. У данных больных по показателям ЛАЛ-теста и СОИС-ИФА заподозрили наличие ВГС, который в дальнейшем был подтвержден.

В связи с вышесказанным мы сочли возможным провести сравнение между наличием РНК ВГС и показателями концентрации кишечного ЛПС и антиэндоксинных антител (табл. 2).

Таблица 2

Динамика концентрации кишечного ЛПС, титров антиэндоксинных антител и наличие РНК ВГС в 1-й клинической группе

Пациент	Исследуемые показатели									
	до лечения					после лечения				
	ЛАЛ, EU/мл	РНК	A1	A2	A3	ЛАЛ, EU/мл	РНК	A1	A2	A3
<i>n</i> = 13										
1	–	+	90	301	3,3	–	–	155	372	2,4
2	–	+	420	395	0,9	–	+	258	470	1,8
3	–	+	150	363	2,4	–	–	221	504	2,3
4	–	+	199	371	1,5	–	+	163	371	2,3
5	–	+	255	383	1,5	–	–	163	371	2,3
6	–	+	152	200	1,3	–	+	246	401	1,6
7	–	+	196	369	1,9	–	–	165	356	2,1
8	1,25	+	11	503	4,5	0,6	–	172	292	1,7
9	2,5	+	263	691	2,6	0,6	–	256	416	1,6
10	3	+	201	519	2,6	0,6	–	171	391	2,3
11	2,5	+	245	569	2,3	0,6	–	163	377	2,3
12	6,5	+	232	501	2,1	0,6	–	178	369	2,1
13	1,25	+	215	515	2,4	–	–	–	–	–
<i>M±m</i>	2,9±0,96	13+	209,9±22,9	436,9±35,5		0,6	3+/10–	192,6±11,6	390,8±15,7	

Примечания: A1 – титры антител к Ре-гликолипиду, у.е. О.П.; A2 – титры антител к ЛПС E.coli O14, у.е. О.П.; A3 – соотношение A1/A2; ЛАЛ – концентрация эндотоксина в EU/мл; РНК – качественный показатель + или –.

Таблица 3

Динамика концентрации кишечного ЛПС, титров антиэндотоксиновых антител и наличие РНК ВГС во 2-й клинической группе

Пациент	Исследуемые показатели									
	до лечения					после лечения				
	ЛАЛ, ЕУ/мл	РНК	A1	A2	A3	ЛАЛ, ЕУ/мл	РНК	A1	A2	A3
<i>n</i> = 23										
1	1,25	+	181	284	1,6	–	+	90	302	3,4
2	–	+	174	424	2,4	–	+	102	340	3,3
3	6,0	+	167	215	1,3	0,6	+	114	155	1,4
4	–	+	172	296	1,7	–	+	219	230	1
5	–	+	228	163	0,7	–	+	193	360	1,9
6	–	+	149	377	2,5	–	+	111	356	3,2
7	–	+	231	360	1,6	–	+	109	456	4,2
8	–	+	180	321	1,8	–	–	190	312	1,6
9	–	+	192	403	2,1	–	–	196	307	1,6
10	–	+	234	323	1,4	–	+	193	307	1,6
11	–	+	161	401	2,5	–	+	197	369	1,9
12	–	+	190	465	2,5	–	–	198	386	2,1
13	–	+	108	250	2,3	–	–	131	276	2
14	2,5	+	256	602	2,4	0,6	+	125	256	3
15	–	+	137	360	2,6	–	–	122	371	2,8
16	–	+	405	640	1,6	–	–	108	308	3,8
17	–	+	120	351	2,9	–	+	103	386	1,9
18	6,25	+	240	402	1,7	0,6	–	159	302	2,3
19	1,25	+	137	664	4,9	2,5	+	201	462	2,8
20	1,25	+	224	512	2,3	–	–	–	–	2,3
21	2,5	+	60	379	6,3	–	+	131	371	–
22	3,0	+	28	112	4	0,6	–	162	372	2,8
23	–	+	116	205	1,8	–	–	–	–	2,3
<i>M±m</i>	3,12±0,69	23+	177,8±15,7	369,9±29,5		0,98±0,38	13+/10–	150,2±9,3*	332,6±15,4*	
Условно здоровые волонтеры, <i>n</i> = 30	0,19±0,03	–	198,82±1,96	400,47±2,07						

Примечания: А1 – титры антител к Re-гликолипиду, у.е. О.П.; А2 – титры антител к ЛПС *E.coli* O14, у.е. О.П.; А3 – соотношение А1/А2; ЛАЛ – концентрация эндотоксина в ЕУ/мл; РНК – качественный показатель + или –.

Согласно данным табл. 2 и 3 и скрининга оценки иммунного статуса по СОИС-технологии, были получены следующие результаты.

При исследовании концентрации ЭТ у больных 1-й группы выявлено ее повышение от 1,25 до 6,5 ЕУ/мл (среднее значение – 2,9±0,96 ЕУ/мл) по сравнению с показателями нормы, т.е. в 6,5–34 раза, что указывает на наличие ЭА [6–9].

У 4 пациентов 1-й группы до лечения выявлены титры антигликолипидных АТ ниже показателей нормы, у 7 – выше показателей нормы и только у 2 пациентов они соответствовали показателям условно здоровых волонтеров. Отклонение титров антигликолипидных АТ совпадали с повышенными концентрациями ЭТ. При сравнении антиэшерихиозных АТ установлено, что у 2 пациентов их показатели были ниже нормы, у 4 – приближались к норме, а у 7 были выше нормы на 25 % и более.

Следовательно, у 84,6 % больных выявлены отклонения показателей титров АТ к ЛПС *E.coli* O14 (средние показатели – 436,9±35,5 у.е. О.П.).

При анализе показателя АЗ отметили его снижение у 4 больных, соответствие норме у одного и повышение у 8 больных от 2,1 до 4,5.

Таким образом, в 1-й клинической группе до лечения у 50 % пациентов были выявлены признаки недостаточности гуморального звена АЭИ.

У больных 2-й клинической группы до лечения (табл. 3) концентрация ЭТ в системном кровотоке была повышена и составляла от 1,25 до 6,25 ЕУ/мл (среднее значение – $3,12 \pm 0,69$ ЕУ/мл); она превышала показатели нормы в 6,5–32 раза, что указывает на наличие ЭА, как и у пациентов 1-й клинической группы.

У больных 2-й клинической группы выявлены определенные особенности показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета: у 11 пациентов титры антиэндотоксиновых антител были очень низкими, у 7 очень высокими и только у 5 приближались к показателям нормы. Необходимо отметить, что по сравнению с 1-й клинической группой (титры антиэндотоксиновых АТ – $209,9 \pm 22,9$ у.е. О.П.) выявлено незначительное снижение показателей во 2-й клинической группе (титры антиэндотоксиновых АТ – $177,8 \pm 15,7$ у.е. О.П.), т.е. у больных данной группы установлены признаки недостаточности гуморального звена АЭИ.

При определении титров антиэшерихиозных АТ во 2-й клинической группе их показатели были значительно повышены у 5, сильно понижены у 10 и приближались к показателям нормы у 8 больных.

Следовательно, у 62,5 % пациентов установлены изменения титров АТ к ЛПС *E.coli* O14 (средние значения – $369,9 \pm 29,5$ у.е.О.П.).

При определении показателя АЗ во 2-й клинической группе до лечения у 10 пациентов выявлено снижение, у двух значительное повышение и у одного соответствие установленной норме.

Таким образом, у 34 пациентов до лечения были выявлены признаки ЭА, которые указывали на наличие иммунодефицитного состояния и(или) наличие скрыто протекающих (трудно диагностируемых) заболеваний [10].

Как видно из табл. 4, у 23 (63,8 %) пациентов по концентрации ЭТ, показателям антиэндотоксиновых АТ и соотношению показателей были впервые выявлены различные скрыто протекающие заболевания вирусной или бактериальной природы. Основными, а по нашему мнению, фоновыми заболеваниями явились дисбактериоз кишечника у каждого третьего больного ВГС, хламидиоз и лямблиоз в 16,6 % случаев и прочие заболевания.

Следовательно, СОИС-технология позволяет заподозрить и выполнить целенаправленную диагностику заболеваний, провести патогенетическое лечение.

В соответствии с полученными результатами в клинике разработан принцип лечения ВГС, который направлен на коррекцию состояния эндотоксин-антиэндотоксиновой системы (антиэндотоксиновая составляющая терапии). Основой терапии ВГС стали следующие комбинации препаратов: блокаторы протеаз вируса, гепатопротекторы, иммуномодуляторы (в том числе тиопоэтинового ряда), эубиотики, энтеросорбенты, аминокислотные комплексы (в том числе из морепродуктов).

Таблица 4

Частота выявления сопутствующих заболеваний у больных ВГС
на основе оценки здоровья по СОИС-технологии

Сопутствующие заболевания	Частота выявления, абс. количество, %
Дисбактериоз кишечника	11 (30,5 %)
Хламидиоз	6 (16,6 %)
Лямблиоз	6 (16,6 %)
Цитомегаловирусная инфекция	4 (11,1 %)
Токсоплазмоз	2 (5,5 %)
Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз	2 (5,5 %)
Вирус Эпштейн-Бара	2 (5,5 %)
Эндометриоз	2 (5,5 %)
Воспаление лимфоузлов корня легких	1 (2,7 %)
Паховый лимфаденит	1 (2,7 %)
Фиброзно-кистозная мастопатия	1 (2,7 %)
Острый простатит	1 (2,7 %)
Острая правосторонняя очаговая пневмония	1 (2,7 %)
Herpes I, II	1 (2,7 %)

Как видно из табл. 5 и 6, до лечения у всех больных ВГС имелась выраженная вирусемия. После применения антиэндотоксиновой составляющей терапии в 1-й клинической группе среди 13 больных у 10 (76,9 %) пациентов через год РНК ВГС не выявлено. Во 2-й клинической группе после эндотоксиновой составляющей терапии среди 23 больных только у 7 (30,4 %) пациентов РНК ВГС не выявлено. Таким образом, у 17 пациентов наступило выздоровление, что подтверждается отсутствием сероконверсии.

Таблица 5

Оценка вирусной нагрузки до и после антиэндотоксиновой
составляющей терапии у больных ВГС 1-й клинической группы

Пациент	Исследуемые показатели							
	ПЦР, РНК, норма = $3 \cdot 10^7$ копий/мл	Анти HCV IgM			ПЦР, РНК, норма = $3 \cdot 10^7$ копий/мл	Анти HCV IgM		
		качествен.	количеств.			качествен.	количеств.	
			0/крит.	0/иссл.			0/крит.	0/иссл.
1	$1,3 \cdot 10^8$	+	0,335	0,456	0	0	0,244	0
2	$8,5 \cdot 10^6$	-	0,335	0,308	$9,4 \cdot 10^6$	+	0,308	0,607
3	$6,3 \cdot 10^5$	+	1,233	0,966	$1,5 \cdot 10^7$	0	0,677	0,336
4	$5,3 \cdot 10^5$	+	0,658	0,963	$4,5 \cdot 10^7$	+	0,231	0,456
5	$8,5 \cdot 10^5$	+	0,369	0,475	0	0	0,154	0
6	$7,1 \cdot 10^6$	+	0,351	0,682	$6,5 \cdot 10^7$	+	0,256	0,489
7	$8,3 \cdot 10^6$	+	0,356	0,896	0	0	0,236	0
8	$5 \cdot 10^6$	+	0,368	0,697	0	0	0,201	0
9	$4 \cdot 10^6$	+	0,321	0,356	0	0	0,354	0
10	$8,3 \cdot 10^5$	+	0,893	1,235	0	0	0,236	0
11	$6,2 \cdot 10^6$	+	0,634	0,941	0	0	0,125	0
12	$5,6 \cdot 10^5$	+	0,369	0,569	0	0	0	0
13	$9,8 \cdot 10^7$	+	0,286	0,428	0	0	0	0

Оценка вирусной нагрузки до и после антиэндотоксиновой составляющей терапии у больных ВГС 2-й клинической группы

Пациент	Исследуемые показатели							
	ПЦР, РНК, норма = $3 \cdot 10^7$ копий/мл или п+	Анти HCV IgM			ПЦР, РНК, норма = $3 \cdot 10^7$ копий/мл	Анти HCV IgM		
		качествен.	количеств.			качествен.	количеств.	
			0/крит.	0/иссл.			0/крит.	0/иссл.
1	$7,4 \cdot 10^5$	+	0,319	0,453	$4,2 \cdot 10^7$	+	0,322	0,616
2	$1 \cdot 10^6$	+	0,407	1,163	$1,1 \cdot 10^4$	+	0,322	0,616
3	$5,5 \cdot 10^7$	+	0,345	0,299	$1,2 \cdot 10^3$	+	0,213	0,254
4	$1,4 \cdot 10^6$	+	0,324	0,030	$2,5 \cdot 10^6$	+	0,315	0,732
5	$+7 \cdot 10^4$	+	0,346	1,147	$1,6 \cdot 10^5$	+	0,308	0,920
6	$5 \cdot 10^7$	+	0,324	0,844	$4 \cdot 10^4$	+	0,321	0,561
7	$+4,9 \cdot 10^5$	+	0,323	1,3	$5 \cdot 10^4$	+	0,336	0,317
8	$6,3 \cdot 10^5$	+	0,369	0,336	$3 \cdot 10^7$	0	0,102	0,031
9	$2,79 \cdot 10^5$	+	0,407	0,327	–	0	0,582	0,327
10	4+	+	0,342	–	1+	+	0,104	–
11	4+	–	0,216	–	–	0	–	0,324
12	$3,89 \cdot 10^5$	+	0,407	0,329	–	0	0,382	0,317
13	2+	+	0,341	0,327	1+	+	0,568	0,228
14	$7,9 \cdot 10^6$	+	0,423	0,589	$5 \cdot 10^4$	+	0,356	0,336
15	$5 \cdot 10^4$	+	0,762	0,627	0	0	0,629	3,529
16	4+	+	0,762	–	0	0	2,825	–
17	4+	+	0,342	–	1+	–	0,104	–
18	$4,89 \cdot 10^5$	+	0,507	0,369	–	0	0,372	0,217
19	$5 \cdot 10^5$	+	0,318	0,569	$1,5 \cdot 10^3$	+	0,282	0,117
20	$2,5 \cdot 10^6$	+	0,589	0,756	–	–	–	–
21	$8,1 \cdot 10^5$	+	0,369	0,501	$1,9 \cdot 10^4$	+	0,237	0,136
22	$6,3 \cdot 10^5$	+	0,552	0,694	$7,5 \cdot 10^3$	–	0,412	0,502
23	$7,6 \cdot 10^5$	+	0,337	0,563	–	–	–	–

У 3 больных из 1-й группы и у 13 (56,5 %) из 2-й группы наступила стойкая ремиссия с сохранением вирусоносительства. У указанных больных 1-й группы показатели антиэндотоксиновых АТ (антигликолипидные АТ – $192,6 \pm 11,6$ у.е. О.П.; антиэшерихиозные АТ – $390,8 \pm 15,7$ у.е. О.П.) и концентрация ЭТ ($0,6$ EU/мл) соответствовали показателям нормы, что указывало на отсутствие ЭА. У пациентов со стойкой ремиссией во 2-й клинической группе средние показатели были значимо снижены (антигликолипидные АТ – $150,2 \pm 9,3$ у.е. О.П.; антиэшерихиозные АТ – $332,6 \pm 15,1$ у.е. О.П.), что указывало на наличие недостаточности гуморального звена АЭИ, но концентрация соответствовала норме ($0,98 \pm 0,38$ EU/мл). У 3 пациентов (13 %) из 2-й клинической группы выявлена нестойкая ремиссия, что соответствовало низким показателям АЭИ и высокими титрами АТ к ВГС и значительными изменениями клинико-биохимических показателей крови. Необходимо отметить, что первые лабораторные изменения, указывающие на обострение ВГС у обследуемых больных, наблюдались в показателях антиэндотоксиновых антител и концентрации кишечного ЛПС задолго до первых признаков обост-

рения (1–3 мес.), а затем подтверждались титрами АТ к ВГС и клинико-биохимическими изменениями крови у пациентов.

Выводы

1. Скрининговые эндотоксин-тест-системы (ЛАЛ-тест, СОИС-ИФА) позволяют заподозрить ВГС, выявить трудно диагностируемые сопутствующие заболевания и планировать целенаправленное обследование.

2. Скрининг-оценка иммунного статуса по СОИС-технологии в динамике может служить достоверным критерием прогноза исхода заболевания.

3. Применение антиэндотоксиновой составляющей терапии в лечении ВГС позволяет у двух третей пациентов добиться стойкого подавления репликации вируса и длительной ремиссии, а в одном случае из четырех – полного выздоровления.

4. Дальнейшее усовершенствование и внедрение в практическое здравоохранение данного метода диагностики и лечения открывает новые возможности в диагностике и лечении ВГС, а следовательно, ведет к снижению онкозаболеваемости раком печени.

Список литературы

1. **Агеев, И. С.** Клиническая онкология : учебно-методическое пособие / И. С. Агеев, Н. В. Чижиков, И. Л. Хайдурова. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2007. – С. 201–210.
2. **Горбаков, В. В.** Современные представления о хронической HBV-инфекции / В. В. Горбаков, Х. И. Абдуллаева, А. Л. Раков, Р. Р. Урсов // Гепатология. – 2003. – № 2. – С. 54–63.
3. **Бондаренко, В. М.** Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека / В. М. Бондаренко, В. Г. Лиходед, М. Ю. Яковлев // Журнал микробиологии. – 2002. – № 2. – С. 83–87.
4. Вестник клинико-диагностического общества. – М., 2002. – Вып. 3. – С. 10–11.
5. **Лиходед, В. Г.** Fc-зависимое связывание эндотоксинов грамотрицательных бактерий полиморфноядерными лейкоцитами крови человека / В. Г. Лиходед, И. А. Аниховская, А. В. Аполлонин [и др.] // Журнал микробиологии. – 1996. – № 2. – С. 76–79.
6. **Яковлев, М. Ю.** Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. – 1988. – № 5. – С. 127–128.
7. **Яковлев, М. Ю.** Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Ю. Яковлев. – М., 1993. – 55 с.
8. **Яковлев, М. Ю.** «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123. – № 1. – С. 31–40.
9. **Yakovlev, M. Y.** Elements of endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxemia, endotoxin aggression and endotoxin insufficiency / M. Y. Yakovlev // The Bull. of CDS. – 2000. – Vol. 2. – P. 5–7.
10. **Аниховская, И. А.** Выявление групп риска, выбор тактики обследования и оценка эффективности лечения различных заболеваний по показателям антиэндотоксинового иммунитета : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Аниховская. – М., 2001. – 19 с.