

**ОСОБЕННОСТИ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ****М.И.Степанов, Г.С.Архипов****Новгородская областная клиническая больница, stepanov_m@rambler.ru***Институт медицинского образования НовГУ*

Исследованы клинические проявления недостаточности витаминов и минералов у пациентов, страдающих частым рецидивированием простого герпеса. Выполнен анализ с использованием клинической шкалы оценки витаминно-минерального статуса. Выявлен множественный характер связи между частым рецидивированием простого герпеса и недостаточностью отдельных витаминов и минералов. Установлено наличие пороговых уровней и значение комбинированных дефицитов.

Ключевые слова: герпес, витамины и минералы, иммунодефицит

The clinical manifestations of deficiency of vitamins and minerals in patients with frequent recurrence of herpetic fever are investigated. The data analysis is performed using the Clinical Rating Scale of vitamin and mineral status. The multi-aspect relationship between the frequent recurrence of herpetic fever and the lack of certain vitamins and minerals is revealed. The presence of thresholds and the value of the combined deficiencies are established.

Keywords: herpetic fever, vitamins and minerals, immunodeficiency

Манифестация простого герпеса может быть спровоцирована разнообразными причинами: острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, переутомлением, стрессами, травмами, физическими нагрузками, избыточной инсоляцией, переохлаждением. Частое рецидивирование герпетической инфекции рассматривается сейчас как маркер иммунодефицитного состояния [1-3].

В клинической практике наиболее часто встречаются вторичные иммунодефициты. Баланс витаминов и минералов играет важную роль в обеспечении адекватной иммунологической защиты организма. Поэтому можно предположить наличие связи между активностью герпетической инфекции и метаболическими нарушениями, обусловленными недостаточностью витаминов и минералов.

В настоящее время основу лечения и профилактики обострений герпеса составляют нуклеозидные препараты и иммуномодуляторы [1-11]. Имеются рекомендации по применению витаминов С и Е, обладающих антиоксидантными свойствами [1-5,7,11]. Так же, как природный антиоксидант, используется витамин А [5]. Включение витаминов Е и С в комплексный препарат виферон усиливает активность интерферона в 10-14 раз [4]. Применяются отдельные витамины группы В, в том числе в инъекционной форме [9,10]. Рекомендуются поливитаминные препараты [1,3]. Существуют рекомендации по применению препаратов цинка [8]. Обоснованность применения каких-либо витаминов и минералов в практической работе у конкретных пациентов остается достаточно неопределенной. В профилактике рецидивов данному виду лечения отводится второстепенная роль, хотя приходится сталкиваться с ситуациями, когда при отсутствии каких-либо серьезных причин для непрерывного рецидивирования простого герпеса наблюдается недостаточный эффект от обычной терапии. Статья посвящена исследованию особенностей витаминно-минерального статуса у пациентов, страдающих часто рецидивирующим герпесом, на осно-

вании изучения клинических проявлений недостаточности витаминов и минералов.

Материалы и методы

Были отобраны две группы из числа пациентов, обращавшихся к врачу аллергологу-иммунологу. Опытную группу составили больные, у которых наблюдалось рецидивирование лабиальной формы простого герпеса не менее четырех раз в год. В контрольной группе у пациентов в течение длительного времени отсутствовали каких-либо проявления герпетической инфекции. Возраст пациентов находился в пределах от 17 до 57 лет. Общее количество в опытной группе составило 26 человек (5 мужчин и 21 женщина). В контрольную группу вошло 42 человека (10 мужчин и 32 женщины). Состав групп подобран однородным по сопутствующим диагнозам.

Оценка состояния витаминно-минерального статуса производилась на основании клинических данных с использованием описанной ранее клинической шкалы, оценивающей признаки дефицита в баллах для 13 витаминов, 11 минералов и 4 витаминоподобных веществ [12]. После выхода предыдущей статьи была усовершенствована методика расчета баллов. В результате показатели по всем витаминам и минералам приобрели распределение, близкое к нормальному. Характер распределения был проанализирован с применением критерия согласия χ^2 Пирсона, определением асимметрии, эксцесса и построением диаграмм. Нормальный характер распределения данных позволил использовать параметрические методы.

В анализе использовалось 228 различных клинических признаков дефицитов витаминов и минералов. Принцип работы клинической шкалы основан на присвоении балла каждому симптому витаминной и минеральной недостаточности в пределах от 0 до 1 в зависимости от его специфичности. Расчет набранных баллов, характеризующих дефицит отдельных витаминов и минералов, осуществлялся автоматиче-

Таблица 1

Сравнение средних баллов в опытной и контрольной группах

Микронутриенты	Средний балл		Коэффициент Стьюдента
	Контрольная группа	Группа с рецидивирующим герпесом	
Витамины:			
A	1,68	1,75	0,65
E	1,38	1,46	1,16
D	0,89	1,03	2,42*
K	0,62	0,83	3,24**
C	1,04	1,15	1,64
B1	1,03	1,20	2,41*
B2	1,41	1,53	1,26
B5	0,99	1,10	2,06*
B6	1,36	1,49	1,43
Bc-9	0,67	0,84	2,69**
B12	0,87	1,07	3,03**
PP	1,18	1,28	1,34
H	0,72	0,81	1,68
Минералы:			
Ca	1,07	1,28	2,72**
Mg	0,91	1,04	2,21*
Fe	0,78	0,92	2,15*
Cu	0,93	0,96	0,37
Zn	1,22	1,30	1,38
Mn	0,76	0,80	0,89
I	1,05	1,08	0,59
Co	0,29	0,40	2,47*
Se	0,74	0,75	0,23
Cr	0,70	0,72	0,44
Si	0,61	0,64	0,53
Витаминоподобные вещества:			
P	0,72	0,80	1,34
ПНЖК	1,14	1,27	2,28*
Холин	0,67	0,78	1,71
ПАБК	0,65	0,67	0,34

Примечания:

* — уровень значимости $p < 0,05$;** — уровень значимости $p < 0,01$;

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты;

ПАБК — пара-аминобензойная кислота

ски в среде Excel. Наличие дефицита определяемого микронутриента считалось высоковероятным, если сумма превышала один балл [12].

Полученные данные накапливались и отбирались с использованием программы для управления базами данных Access 2007 из состава Microsoft Office. Основные статистические расчеты были произведены с использованием Excel 2007. Некоторые вычисления выполнялись с помощью программы Statistica 6.

Для каждой группы был вычислен средний балл и стандартное отклонение по всем анализируемым витаминам и минералам. Выполнено сравнение опытной и контрольной групп с использованием критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Рассчитаны коэффициенты контингенции и бисериальной корреляции Пирсона. Проведен корреляционный анализ между сочетанием дефицита различных витаминов и минералов и частым рецидивированием простого герпеса.

Результаты и их обсуждение

При анализе собранных данных последовательно применялись различные методы статистического анализа.

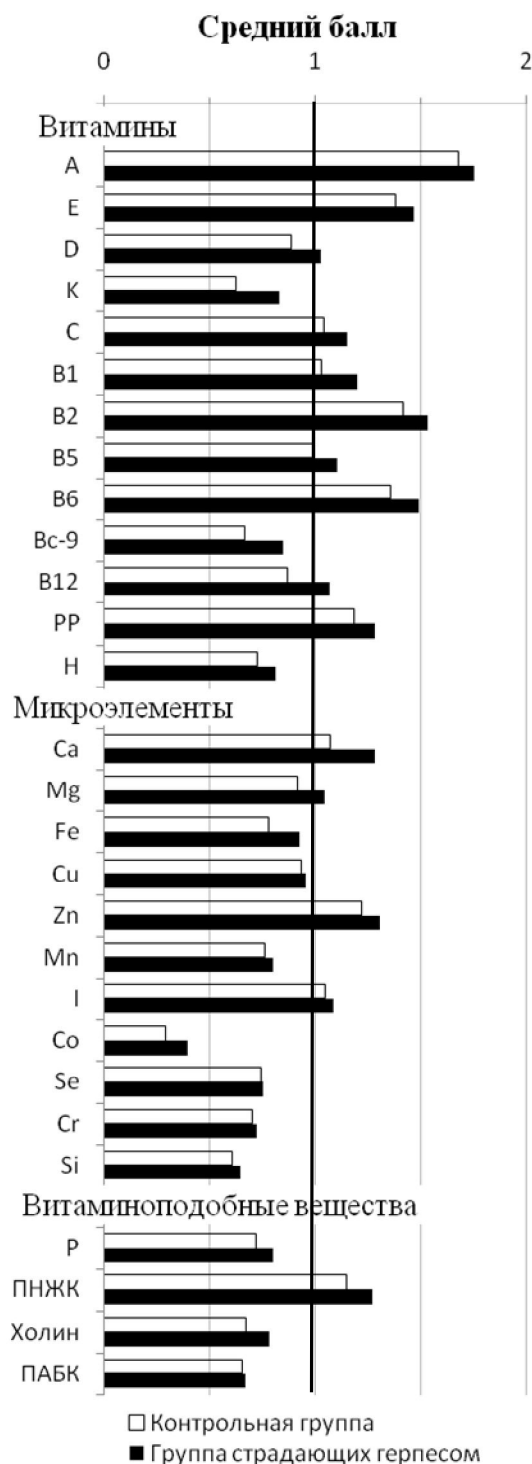
Первоначально был выполнен расчет доверительных интервалов для средних значений баллов по всем анализируемым на вероятность дефицита витаминам и минералам в опытной и контрольной группах у пациентов.

Средний балл в опытной группе достоверно превышал 1,0 ($p < 0,05$) у 7 витаминов (A, E, C, B1, B2, B6, PP), 2 минералов (кальций, цинк) и у незаменимых жирных кислот. В контрольной группе достоверное превышение порогового уровня выявлено у 5 витаминов (A, E, B2, B6, PP), цинка и незаменимых полиненасыщенных жирных кислот. Возможно предположение, что это явилось отражением распространенности данных дефицитов среди жителей Великого Новгорода и Новгородской области.

В группе пациентов с часто рецидивирующим герпесом средний балл для всех 28 микронутриентов был выше, чем в контрольной группе. С помощью критерия Стьюдента была установлена достоверность отличий ($p < 0,05$) для 6 витаминов (D, K, B1, B5, B9, B12), 4 минералов (кальций, магний, железо, кобальт) и полиненасыщенных жирных кислот. Высокую достоверность ($p < 0,01$) имела разница для фолиевой кислоты и витаминов K и B12, кальция, полиненасыщенных жирных кислот. Аналогичные результаты были получены при вычислении непараметрического критерия Манна-Уитни с помощью программы Statistica 6.

Сочетание достаточной выраженности признаков дефицита и наличия достоверной разницы между опытной и контрольной группами наблюдалось в семи случаях: витамины D, B1, B5, B12; минералы кальций и магний; полиненасыщенные жирные кислоты.

Средние баллы в контрольной группе и в группе пациентов, страдающих часто рецидивирующим герпесом, приведены в табл. 1 и на рисунке.



Сравнение средних баллов в опытной и контрольной группах

Полученные результаты не давали четкой картины взаимосвязи между недостаточностью витаминов и минералов и частым рецидивированием простого герпеса. С одной стороны, у пациентов опытной группы имелись более выраженные признаки витаминной и минеральной недостаточности. С другой стороны, роль конкретных витаминов и минералов оставалась неясной. В литературе, дающей описание клинической картины дефицита отдельных витаминов и минералов, нет прямых упоминаний об их связи с усилением герпетических высыпаний [13,14]. Вместе с тем общая астенизация организма при витамин-

но-минеральной недостаточности сопровождается ослаблением иммунитета. В такой ситуации остаются неопределенными возможные подходы к коррекции нарушений обмена витаминов и минералов при часто рецидивирующем простом герпесе.

Для уточнения роли отдельных микронутриентов в формировании состояния, способствующего частому рецидивированию простого герпеса, был выполнен корреляционный анализ. Исследуемые признаки представлены в различных шкалах: дихотомической и интервальной. Первоначально был вычислен коэффициент бисериальной корреляции Пирсона. Были получены результаты, сходные с предыдущими. Высокая достоверность ($p < 0,01$) наличия связи между рецидивированием простого герпеса и дефицитом выявлена в 6 случаях: у фолиевой кислоты ($r_{bis} = 0,40$), витамина B12 ($r_{bis} = 0,40$), витамина K ($r_{bis} = 0,35$), тиамин ($r_{bis} = 0,33$), кальция ($r_{bis} = 0,33$), кобальта ($r_{bis} = 0,30$) и полиненасыщенных жирных кислот ($r_{bis} = 0,33$). На уровне значимости 5% связь выявлена с дефицитом витаминов D и B5, магния, железа.

Для дальнейшего изучения были применены непараметрические методы анализа: определение коэффициента контингенции Пирсона и углового коэффициента Фишера с построением для каждого витамина и минерала четырехклеточной таблицы сопряженности. Дополнительно рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. При наличии меньше 5 наблюдений в клетках таблицы данные уточнялись при помощи расчета точного критерия Фишера. Все непараметрические методы показали схожие результаты.

При использовании критического порога на уровне одного балла была выявлена высокодостоверная связь ($p < 0,01$) часто рецидивирующего герпеса с дефицитом фолиевой кислоты и биотина. На уровне 5% значимости определялась связь с проявлениями недостаточности полиненасыщенных жирных кислот, железа и витаминов C, B1, B12.

Применение параметрических и непараметрических методов статистического анализа давало несколько отличающиеся результаты. Было выяснено, что параметрические критерии зависят от разделения пациентов в зависимости от выбранного уровня набранных баллов. При использовании порога выше одного балла у многих витаминов и минералов выявлялась высоко достоверная связь ($p < 0,01$) с частым рецидивированием простого герпеса. При достижении определенного уровня набранных баллов вероятность появления герпетических высыпаний увеличивалась — зависимость имела пороговый характер.

Были построены таблицы, отражающие зависимости коэффициента контингенции Пирсона, углового коэффициента Фишера и критерия χ^2 от порога разделения пациентов на группы в зависимости от величины набранных баллов для каждого витамина и минерала.

Наличие высокодостоверной связи ($p < 0,01$) между выраженными клиническими проявлениями дефицита и частым рецидивированием простого гер-

песа выявлено для 6 витаминов (А, В2, В6, В9, В12, Н), железа и полиненасыщенных жирных кислот. Связь на уровне 5% значимости установлена для 5 витаминов (Е, С, В1, В5, РР), кальция, магния и цинка. Достоверная статистическая связь не была выявлена для витаминов D и К — в опытной и контрольной группах отсутствовали пациенты с резко выраженными клиническими проявлениями дефицитов данных витаминов, средний балл был намного ниже единицы.

Для изучения характера распределения были построены таблицы, отражающие наличие дефицитов с выраженными клиническими проявлениями по отдельным витаминам и минералам у каждого пациента. Рассчитан интегрированный показатель, представляющий среднюю величину набранных баллов по всем витаминам и минералам у каждого пациента. Он отражал суммарную оценку витаминно-минеральной недостаточности. Для возможности сравнения показателей по различным витаминам и минералам произведено нормирование: баллы переведены в единицы стандартного отклонения от среднего балла в контрольной группе. Среднее значение интегрированного показателя было достоверно ($p < 0,05$) выше в опытной группе.

После всех выполненных расчетов и изучения характера распределения дефицитов с выраженными клиническими признаками было выяснено, что у пациентов с часто рецидивирующим герпесом наблюдаются более сильные проявления витаминно-минеральной недостаточности. Исходя из практических соображений, опытную группу оказалось целесообразным разбить на две равные подгруппы по 13 человек в каждой.

В первой подгруппе наблюдались легкие проявления витаминно-минеральной недостаточности. Суммарный показатель дефицита был ниже среднего в контрольной группе. Высокие значения по отдельным витаминам и минералам либо не наблюдались, либо встречались в единичных случаях, как и в контрольной группе. Только у двух пациентов наблюдались высокие значения одновременно по двум микронутриентам. Частое рецидивирование простого герпеса у больных данной подгруппы, вероятно, не было связано с витаминной и минеральной недостаточностью, а вызывалось какими-то другими скрытыми причинами, которые остались невыявленными.

Во второй подгруппе наблюдались выраженные проявления недостаточности витаминов и минералов. Интегрированный показатель дефицита был выше среднего в контрольной группе. Отличительной чертой являлось наличие у всех пациентов выраженных клинических проявлений дефицитов одновременно по нескольким витаминам и минералам (не менее четырех). В контрольной группе сочетание выраженных проявлений дефицита одновременно по двум нутриентам наблюдалось только у 6 человек (14%), по трем — у 3 больных (7%), по четырем — не было ни у одного. Данные по частоте встречаемости выраженных клинических проявлений во второй подгруппе приведены в табл.2.

Таблица 2

Количество пациентов, имеющих высокие баллы дефицита по отдельным микронутриентам, в подгруппе с выраженными клиническими проявлениями недостаточности витаминов и минералов

Микронутриенты	Количество человек	В процентах
Витамины:		
А	7	54
Е	2	15
С	3	23
В1	3	23
В2	6	46
В5	4	31
В6	7	54
Вс	10	77
В12	7	54
РР	2	15
Н	6	46
Минералы:		
Са	9	69
Мg	10	77
Fe	9	69
Zn	3	23
ПНЖК	8	62

Проведен анализ связи различных комбинаций дефицитов витаминов и минералов с частым рецидивированием простого герпеса. Для этого была построена корреляционная таблица, отражающая значение коэффициента контингенции Пирсона для всех возможных парных комбинаций витаминов и минералов. Некоторые сочетания имели более сильную связь, чем отдельные компоненты, но сравнение коэффициентов с использованием статистик Фишера показало недостаточно достоверную разницу. Выделить какие-то отдельные комбинации, обладающие более высокой степенью связи с частым рецидивированием простого герпеса не удалось. Таким образом, важное значение имело само по себе наличие сочетаний нескольких выраженных дефицитов при большом количестве различных комбинаций по отдельным витаминам и минералам.

Возможное объяснение выявленных закономерностей заключается в том, что иммунная защита организма многократно дублирована. Ослабление одного фактора защиты может быть компенсировано работой других факторов. Поэтому для появления клинических признаков иммунодефицита необходимо ослабление сразу нескольких звеньев иммунитета, что и имеет место при герпетической инфекции [2,15]. По-видимому, различные витамины и минера-

лы играют разную роль в обеспечении работы отдельных факторов защиты. Соответственно, иммунологическая недостаточность будет проявляться при множественном выраженном дефиците витаминов и минералов. При этом возможно большое количество комбинаций, которые заранее трудно предвидеть.

С клинической точки зрения пациенты первой и второй подгруппы нуждаются в различном подходе. В первой подгруппе, при отсутствии выраженных признаков витаминной и минеральной недостаточности, целесообразно сосредоточить усилия на поиске других скрытых причин частого рецидивирования простого герпеса. Для компенсации нарушений метаболизма витаминов и минералов в этом случае может оказаться достаточным коррекция диеты и назначения профилактических доз поливитаминных препаратов.

Во второй подгруппе, можно предположить, что нарушения витаминно-минерального обмена связаны с патогенезом частого рецидивирования простого герпеса и способствуют поддержанию активности инфекции. Коррекция метаболизма в данном случае требует более интенсивных мероприятий. Сложность заключается в наличии различных сочетаний выраженных дефицитов отдельных витаминов и минералов с большим количеством возможных комбинаций. Поэтому, с одной стороны, здесь будут необходимы более высокие лечебные дозы препаратов. С другой стороны, необходима достаточно точная диагностика характера витаминной и минеральной недостаточности [16].

Заключение и выводы

Среди пациентов, страдающих часто рецидивирующим герпесом, были выделены две подгруппы. В первой подгруппе не было выявлено отличий состояния витаминно-минерального статуса от контрольной группы. Частое рецидивирование высыпаний простого герпеса в данном случае, по-видимому, не связано с нарушением метаболизма витаминов и минералов, а обусловлено какими-то другими скрытыми причинами. Во второй подгруппе имелись выраженные клинические признаки множественных дефицитов витаминов и минералов. Выявленные нарушения метаболизма микронутриентов в этой подгруппе имеют статистически достоверную связь с частыми рецидивами простого герпеса.

Зависимость рецидивирования простого герпеса от степени клинических проявлений недостаточности отдельных витаминов и минералов носит пороговый характер. Для 11 витаминов, 4 минералов и полиненасыщенных жирных кислот был определен уровень, после достижения которого связь активности герпетической инфекции с дефицитом становилась статистически значимой.

Отличительной чертой у пациентов подгруппы с сильными нарушениями метаболизма витаминов и минералов было наличие множественных сочетаний дефицитов с выраженными клиническими признаками в различных комбинациях.

Пациенты, страдающие часто рецидивирующим герпесом, нуждаются в различном подходе. В

первой подгруппе целесообразно сосредоточить усилия на поиске и устранении причин, не связанных с метаболизмом витаминов и минералов. Во второй подгруппе наличие выраженных нарушений витаминного и минерального обмена требует адекватной индивидуальной коррекции и достоверной диагностики.

1. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К. и др. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии // Рус. мед. журн. 2004. №7. С.459-464.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит., 2006. 303 с.
3. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии // Герпес. Приложение к Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. №1. С.51-57.
4. Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Малиновской. М., 1997. 52 с.
5. Инфекционные болезни у детей: учебник для студ. педиатрич. фак. мед. вузов / Под ред. В.Н.Тимченко, Л.В.Быстриковой. СПб.: СпецЛит, 2001. 560 с.
6. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д.Ющука, Ю.А.Венгеровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с.
7. Мартынов В.А. Герпетическая инфекция (Herpes simplex): учебно-методическое пособие для студентов, интернов и врачей. М.: МДВ, 2007. 64 с.
8. Мёрта Дж. Справочник врача общей практики. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 1230 с.
9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 824 с.
10. Чернов Ю.Н., Питулина Ю.Г., Батищева Г.А. Фармакотерапия в клинике инфекционных заболеваний: учебное пособие для студентов мед. вузов. Ростов н/Д.: Феникс, 2007. 224 с.
11. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни: учебник для студ. мед. вузов. М.: Медицина, 2005. 695 с.
12. Степанов М.И., Архипов Г.С. Клиническая шкала для определения витаминно-минерального статуса у пациентов с клиническими признаками иммунодефицитных состояний // Вестн. Новг. гос. ун-та. Сер.: Медицинские науки. 2012. №66. С.70-73.
13. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
14. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине. М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004. 272 с.
15. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Халдин А.А. Иммунологический статус при простом герпесе // Рос. мед. журн. 2001. №6. С.37-38.
16. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий / Под ред. О.А.Громовой, Л.С.Намазовой. М., 2003. 56 с.

Bibliography (Transliterated)

1. Didkovskij N.A., Malashenkova I.K. i dr. Gerpесvirusnaja infekcija: klinicheskoe znachenie i principy terapii // Rus. med. zhurn. 2004. №7. S.459-464.
2. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Gerpесvirusnyie infekcii cheloveka: Rukovodstvo dlja vrachej. SPb.: SpecLit., 2006. 303 s.
3. Shul'zhenko A.E. Gerpетicheskie infekcii cheloveka: perspektivy diagnostiki i protivovirusnoj terapii // Gerpес. Prilozhenie k Ros. zhurn. kozh. i ven. bol. 2006. №1. S.51-57.
4. Delenjan N.V., Arinenko R.Ju., Meshkova E.N. Viferon: Rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. V.V.Malinovskoj. M., 1997.
5. Infekcionnye bolezni u detej: uchebnik dlja stud. pediatrih. fak. med. vuzov / Pod red. V.N.Timchenko, L.V.Bystrjakovoj. SPb.: SpecLit, 2001. 560 s.

6. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. N.D.Jushhuka, Ju.A.Vengerova. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 1056 s.
7. Martynov V.A. Gerpetcheskaja infekcija (Herpes simplex): uchebno-metodicheskoe posobie dlja studentov, internov i vrachej. M.: MDV, 2007. 64 s.
8. Mjorta Dzh. Spravochnik vracha obshhej praktiki. Per. s angl. M.: Praktika, 1998. 1230 s.
9. Uchajkin V.F. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam u detej. M.: GJeOTAR-MED, 2002. 824 s.
10. Chernov Ju.N., Pritulina Ju.G., Batishheva G.A. Farmakoterapija v klinike infekcionnyh zabojevanij: uchebnoe posobie dlja studentov med. vuzov. Rostov n/D.: Feniks, 2007. 224 s.
11. Shuvalova E.P. Infekcionnye bolezni: uchebnik dlja stud. med. vuzov. M.: Medicina, 2005. 695 s.
12. Stepanov M.I., Arhipov G.S. Klinicheskaja shkala dlja opredelenija vitaminno-mineral'nogo statusa u pacientov s klinicheskimi priznakami immunodeficitnyh sostojanij // Vestn. Novg. gos. un-ta. Ser.: Medicinskie nauki. 2012. №66. S.70-73.
13. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikrojelementy. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 960 s.
14. Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. Biojelementy v medicine. M.: ONIKS 21 vek: Mir, 2004. 272 s.
15. Polesko I.V., Butov Ju.S., Malinovskaja V.V., Haldin A.A. Immunologicheskij status pri prostom gerpese // Ros. med. zhurn. 2001. №6. S.37-38.
16. Vitaminy i mineraly v sovremennoj klinicheskoy medicine. Vozmozhnosti lechebnyh i profilakticheskikh tehnologij / Pod red. O.A.Gromovoj, L.S.Namazovoj. M., 2003. 56 s.