

УДК 616.5.22-002:579.862.1

© Зельоний І.І., 2012

ДИНАМІКА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СКЛАДУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ БЕШИХУ ПРИ ВВЕДЕННІ ЛІКОПІДУ

Зельоний І.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Зельоний І.І. Динаміка циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярного складу у сироватці крові хворих на рецидивуючу бешиху при введенні лікопіду // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 29-32.

Вивчений вплив лікопіду на рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові хворих та їхній фракційний склад при рецидивуючій бешиці (РБ). Встановлено, що застосування лікопіду у лікуванні хворих з даною патологією сприяє нормалізації загальної концентрації ЦІК у крові та їхнього молекулярного складу, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість застосування лікопіду в лікуванні хворих на РБ.

Ключові слова: рецидивуюча бешиха, циркулюючі імунні комплекси, молекулярний склад, лікопід, імунокорекція.

Зеленый И.И. Динамика циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярного состава в сыворотке крови больных рецидивирующей рожей при введении ликопида // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 29-32.

Изучено влияние ликопида на уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных и их фракционный состав при рецидивирующей роже (РР). Установлено, что применение ликопида в лечении больных с данной патологией способствует нормализации общей концентрации ЦИК в крови и их молекулярного состава, что свидетельствует о патогенетической обоснованности использования ликопида в лечении больных РР.

Ключевые слова: рецидивирующая рожа, циркулирующие иммунные комплексы, молекулярный состав, ликопид, иммунокоррекция.

Zelenii I.I. Dynamics of circulating immune complexes and their molecular composition in blood serum of the patients with recurrent erysipelas at introduction likopid // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 29-32.

The influence of likopid on the level of the circulatory immune complexes (CIC) in the serum and their fractional composition at the patients with recurrent erysipelas (RE) was analysed. It was set that application likopid in the treatment of the patients with this pathology provided normalization of CIC common concentration in the blood and their molecular composition. The investigation data is proclame about pathogenic valid application of likopid in the treatment of the patients with RE.

Key words: recurrent erysipelas, circulatory immune complexes, molecular composition, likopid, immunocorrection.

Вступ. Бешиха у сьогоденні є дуже широко розповсюдженою інфекційною патологією переважно стрептококового генезу, яка характеризується частим розвитком рецидивів [1, 2, 12, 13, 15, 26-28]. У патогенетичному плані виникнення рецидивів цієї хвороби пов'язують поперед усього з порушеннями з боку системи імунного захисту організму [7, 17, 23]. Тому детальне вивчення імунних показників у хворих на бешиху можна вважати важливим для вточнення механізмів розвитку рецидивів бешихового запалення [20, 22]. Виходячи з даного положення в патогенетичному плані буде корисним розробка таких методів лікування та медичної реабілітації хворих на бешиху, які сприяють відновленню імунного гомеостазу та попереджують розвиток подальших рецидивів даної хвороби [3, 5, 11, 14, 22].

Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) є важливою характеристикою типу та спрямованості імунних реакцій в організмі хворого [4, 17, 19]. Тому ми вважали доцільним вивчити вміст ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на рецидивуючу бешиху (РБ) та, виходячи з цього, проаналізувати можливість та перспективність проведення імуннокорекції з метою нормалізації вказаних імунологічних показників [5]. Так, при розробці раціональних підходів до оптимізації молекулярного складу ЦІК у хворих на РБ, нашу увагу привернула перспективність застосування сучасного імуноактивного препарату лікопіду [6]. В доступній літературі є лише поодинокі роботи, що торкаються оцінки впливу лікопіду на імунні показники у хворих на бешиху [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і

являє собою фрагмент теми НДР «Імунопатогенез ускладнених і рецидивуючих форм бешихи, імунокорекція та імунореабілітація» (№ держреєстрації – 0110U002396).

Метою дослідження було вивчення впливу сучасного імуноактивного препарату лікопіду на вміст ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на РБ.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 72 хворих на РБ у віці від 42 до 59 років (чоловіків 37, жінок – 35). Пацієнти, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи – основну (38 осіб) та зіставлення (34 пацієнта). Усі обстежені хворі постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та показники імунної системи [10]. Обидві групи хворих, що знаходилися під наглядом були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу хвороби, локалізацією місцевого запального процесу на шкірі, частотою та загальною кількістю попередніх рецидивів бешихи. Пацієнти обох груп в гострому періоді бешихи отримували загальноприйнятту терапію, яка включала антибактеріальні, антигістамінні препарати, протизапальні засоби (амізон або мефенамову кислоту у середньотерапевтичних дозах), аскорбінову кислоту або аскорутін, при необхідності з метою детоксикації також призначали сольові розчини або реамберин внутрішньовенно однократно [3, 7, 22]. Після завершення лікування хворих в гострому періоді бешихи при необхідності проведення медичної реабілітації [14] та наявності при імунологічному обстеженні ознак ВІДС [24] здійснювали біцилінопрофілактику рецидивів у відповідності до існуючих рекомендацій [3, 14].

Крім того, пацієнти основної групи з метою іму-

нокорекції додатково отримували імуноактивний препарат лікопід усередіну по 10 мг (1 таблетці 1 раз на добу натщесерце за 30 хвилин до вживання їжі протягом 10 діб поспіль) [6]. Призначення лікопиду хворим на РБ було обґрунтовано його попереднім тестуванням *in vitro* з використанням методу Е-РУК та адгес-тесту для вивчення чутливості імунокомпетентних клітин крові хворих – загальної популяції Е-РУК (Т-лімфоцити) та А-клітин, тобто клітин мононуклеарно-моноцитарного ряду [4].

Лікопід – це препарат, який відноситься до фармакотерапевтичної групи імуностимуляторів та цитокінів. Код АТС. І03А. Діючою речовиною є глюкозамінілмураміддіпептид, що є біологічно активною речовиною та стимулює функціональну активність фагоцитів (нейтрофілів, макрофагів), посилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує синтез специфічних антитіл. Фармакологічна дія забезпечується шляхом посилення вироблення інтерлейкінів (ІІ), а саме (ІІ-1, ІІ-6, ІІ-12), фактора некрозу пухлин альфа (ІFN α), гамма-інтерферону (γ -ІFN), колонієстимулюючих факторів [6]. Препарат також підвищує активність природних клітин-кілерів [4]. Показаннями до застосування лікопиду є патологічні стани, що супроводжуються вторинними імунодефіцитами, а саме гнійно-запальні захворювання шкіри та м'яких тканин, включаючи гнійно-септичні післяопераційні ускладнення, герпетичні інфекції будь-якої локаліза-

ції, хронічні вірусні гепатити В і С тощо [6, 16].

Для оцінки імунокорегуючої дії лікопиду було вивчено його вплив на рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом приципітації у розчинні поліетіленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 D [19]. При цьому визначали вміст великої (>19S), середньої – (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів (ІК) та окремо суму найбільш патогенних фракцій ЦІК – середньої- та дрібномолекулярних шляхом селективної (диференційованої) преципітації у 2%, 3,5% та 6 % розчинах ПЕГ [21].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0) [8], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [9].

Отримані результати та їх обговорення. При проведенні імунологічних досліджень у осіб, хворих на РБ, було встановлено, що в більшості випадків до початку лікування відмічається підвищення загального вмісту ЦІК у сироватці крові та суттєві зсуви з боку молекулярного складу імунних комплексів (ІК), як це представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Рівень ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих на рецидивуючу бешпіху до початку імунокорекції (M \pm m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих на РБ		
		основна (n=38)	Зіставлення (n=34)	P
ЦІК, г/л	1,88 \pm 0,03	2,79 \pm 0,07***	2,82 \pm 0,08***	0,1
(>19S) %	47,2 \pm 0,9	35,1 \pm 1,6**	35,2 \pm 1,5**	0,1
г/л	0,89 \pm 0,02	0,98 \pm 0,04	0,99 \pm 0,04	0,1
(11S-19S) %	31,3 \pm 0,6	38,7 \pm 1,3**	39,2 \pm 1,2**	0,05
г/л	0,59 \pm 0,01	1,08 \pm 0,04***	1,11 \pm 0,03***	0,1
(<11S) %	21,5 \pm 0,5	26,2 \pm 1,3*	25,6 \pm 1,2*	0,05
г/л	0,4 \pm 0,01	0,73 \pm 0,04***	0,72 \pm 0,03***	0,1
Σ (11S-19S) % +(<11S) г/л	52,8 \pm 1,2	64,9 \pm 1,4**	64,8 \pm 1,6**	0,1
	0,99 \pm 0,02	1,81 \pm 0,04***	1,83 \pm 0,05***	0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 вірогідність різниці стосовно норми * - P<0,05, **P<0,01, ***-P<0,001; стовпчик P - достовірність розбіжностей між проаналізованими показниками у хворих основної групи та групи зіставлення.

У всіх обстежених хворих на РБ до початку імунокорекції відмічалось вірогідне збільшення загального рівня ЦІК – в основній групі у середньому в 1,48 рази (P<0,001) та в групі зіставлення – в 1,5 рази (P<0,001) відносно норми. При вивченні молекулярного складу ЦІК було встановлено, що збільшення концентрації ЦІК у сироватці крові було переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) ІК. Дійсно, до початку імунокорекції вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) був підвищений в абсолютному підрахуванні стосовно норми в основній групі в 1,83 рази (P<0,001), в групі зіставлення в 1,88 рази (P<0,001), та відносному вимірі в 1,24 рази (P<0,01) та в 1,25 рази (P<0,001) відповідно. Концентрація дрібномолекулярних ІК в цей період обстеження була підвищена у абсолютному підрахуванні в основній групі у 1,83 рази (P<0,001) та в групі зіставлення – в 1,8 рази (P<0,001), у відносному підрахуванні цей показник був збільшений у 1,22 рази (P<0,05) та 1,19 рази (P<0,05) відповідно. У той же час до початку імунокорекції відносна кількість великомолекулярних ІК була зменшена у відносному співвідношенні в основній групі, так і у групі зіставлення – в 1,34 рази (P<0,01), в той же час як абсолютна концентрація цієї

фракції ІК (>19S) у більшості обстежених хворих відповідала верхній межі норми (P>0,05). Отже, у обстежених хворих на РБ, найбільш суттєво збільшувалась концентрація середньої- (11S-19S) та дрібномолекулярної (<11S) фракцій ІК, які вважаються найбільш токсигенними [4, 17]. Сума найбільш патогенних (токсигенних) фракцій ЦІК – середньої- та дрібномолекулярної перевищувала норму в абсолютному підрахуванні у пацієнтів основної групи у 1,83 рази (P<0,001) в групі зіставлення – в 1,85 рази (P<0,001), у відносному підрахуванні цей показник був підвищений стосовно норми як в основній групі так і в групі зіставлення у 1,23 рази (P<0,01).

Таким чином, в обстежених хворих на РБ до початку проведення імунокорекції відмічені чітко виражені зсуви з боку проаналізованих імунологічних показників, які характеризувалися суттєвим підвищенням загального вмісту ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) середньої- та дрібномолекулярних ІК. Відомо, що саме ці молекулярні фракції ЦІК сприяють формуванню імунокомплексних реакцій, оскільки вони тривалий час зберігаються у крові хворих, погано фагоцитуються, та тому не елімуються з кровотоку та відкладаються у стінках кровоносних судин [4, 24].

При повторному проведенні імунологічних досліджень було встановлено, що у хворих основної групи (які отримували лікопід, в ході імунокорекції)

відмічалось зниження загальної концентрації ЦК до верхньої межі норми та чітко виражена тенденція до нормалізації молекулярного складу ІК (табл.2).

Таблиця 2. Рівень ЦК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих на рецидивуючу бешпаху після завершення імунокорекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих на бешпаху		
		Основна (n=38)	Зіставлення (n=34)	P
ЦК, г/л	1,88±0,03	1,9±0,04	2,63±0,07**	0,01
(>19S) %	47,2±0,9	46,9±0,7	37,8±0,6**	0,05
г/л	0,89±0,02	0,89±0,01	0,99±0,03	=0,05
(11S-19S) %	31,3±0,6	31,8±0,7	36,9±0,8*	=0,05
г/л	0,59±0,01	0,6±0,01	0,97±0,03***	0,011
(<11S) %	21,5±0,5	21,3±0,5	25,3±0,6*	=0,05
г/л	0,4±0,01	0,4±0,01	0,67±0,02***	0,001
Σ(11S-19S) %	52,8±1,2	53,1±1,2	62,2±1,3**	0,05
+(<11S) г/л	0,99±0,02	1,01±0,02	1,64±0,03***	0,001

Дійсно, при порівняльному аналізі даних, що наведені в таблицях 1 та 2 видно, що у пацієнтів основної групи, які отримували з метою імунокорекції лікопід, в ході проведення імунокорекції відмічено зниження загальної концентрації ЦК у сироватці крові в середньому в 1,47 рази ($P < 0,01$), абсолютного рівня середньомолекулярної фракції ІК (11S-19S) – в 1,8 рази ($P < 0,001$), дрібномолекулярної фракції ІК (<11S) – в 1,78 рази ($P < 0,001$), суми середньо- та дрібномолекулярної фракції – в 1,79 рази ($P < 0,001$). При цьому на момент завершення імунокорекції не було встановлено вірогідних розбіжностей між проаналізованими імунологічними показниками у хворих основної групи (які отримували лікопід) та відповідними показниками норми ($P < 0,05$).

В групі зіставлення, пацієнти з якої одержували лише біцлінопрофілактику рецидивів бешпаху [3, 14], що відповідало методу циклічного введення антибіотиків при РБ [25], відмічалось суттєво менша позитивна динаміка проаналізованих імунологічних показників. Так, загальний вміст ЦК у сироватці крові знизився в ході біцлінопрофілактики у хворих групи зіставлення лише в 1,07 рази, та залишався при цьому в 1,4 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,38 рази більш, ніж загальна концентрація ЦК у сироватці крові хворих основної групи ($P < 0,01$). Абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) ІК у хворих групи зіставлення зменшився лише в 1,12 рази ($P = 0,05$), та залишався при цьому в 1,64 рази вище норми ($P < 0,001$) та водночас також в 1,64 рази більш, ніж концентрація середньомолекулярної фракції у хворих основної групи ($P < 0,001$). Рівень дрібномолекулярної фракції ІК (<11S) в ході біцлінопрофілактики зменшився лише в 1,07 рази, та при повторному обстеженні залишався в середньому в 1,68 рази вище як норми даного показника ($P < 0,001$) так і вмісту дрібномолекулярних ІК у крові хворих основної групи ($P < 0,001$). Сума середньо- та дрібномолекулярних ІК в ході біцлінопрофілактики у хворих групи зіставлення зменшилося лише в 1,72 рази та складала при повторному імунологічному обстеженні ($1,64 \pm 0,04$) г/л, що було при цьому в середньому в 1,66 рази вище норми ($P < 0,001$) та в 1,62 рази більше, ніж у пацієнтів основної групи ($P < 0,001$). Таким чином, у хворих групи зіставлення, які отримували біцлінопрофілактику рецидивів бешпаху, але яким не вводили в ході медичної реабілітації жодного імуноактивного препарату, в цей період обстеження зберігалась чітко виражені зсуви з боку проаналізованих показників, які свідчать про наявність порушень імунологічного гомеостазу, які характерні для вторинних імунодефіцитних реакцій [4, 17, 21, 24].

Отже, призначення хворим на РБ сучасного імунологічного препарату лікопід сприяє відновленню показників імунного гомеостазу, а саме корекції як загальної кількості, так і молекулярного складу ЦК у крові хворих з рецидивуючим перебігом бешпахового запалення. В той же час у пацієнтів, які отримували лише біцлінопрофілактику, але не вживали жодного імуноактивного препарату, тенденція до відновлення імунних показників була суттєво меншою. Дійсно у групі зіставлення, що одержувала лише біцлілін, зберегалась чітко виражені зсуви проаналізованих імунних тестів. Так, при повторному обстеженні у пацієнтів цієї групи загальний рівень ЦК у сироватці крові залишався в 1,4 рази вище норми ($P < 0,01$). У пацієнтів групи зіставлення в цей період обстеження зберігалась дисбаланс фракційного складу ІК, а саме залишався підвищеним вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) в абсолютному підрахуванні у 1,64 рази ($P < 0,001$) та у відносному в 1,18 рази ($P < 0,05$); концентрація дрібномолекулярних ІК була підвищена стосовно норми в абсолютному співвідношенні у 1,68 рази ($P < 0,001$), та у відносному – в 1,18 рази ($P = 0,05$). Отже, отримані дані свідчать, що включення лікопід до комплексу медичної реабілітації хворих з РБ – з метою імунокорекції сприяє позитивній динаміці рівня ЦК у сироватці крові та нормалізації їхнього молекулярного складу. У хворих на РБ, які вживали лікопід відмічається нормалізація як загальної концентрації ЦК так і фракційного складу ІК.

Отже, отримані дані свідчать про те, що включення лікопід до комплексу терапії РБ, сприяє позитивній динаміці рівня ЦК у сироватці крові та їхнього молекулярного складу. У хворих на РБ, які вживали лікопід відмічається нормалізація загальної кількості ЦК та фракційного складу імунних комплексів, що свідчить про відновлення імунологічного гомеостазу.

Виходячи з отриманих даних слід вважати, що вивчення загального рівня ЦК та їхнього молекулярного складу доцільно включати до обсягу імунологічного обстеження хворих на РБ у відповідності до уніфікованих методів [18] та використання лікопід може бути корисним в лікуванні і медичної реабілітації хворих бешпаху з рецидивуючим перебігом хвороби.

Висновки:

1. При проведенні імунологічних досліджень у осіб, хворих на РБ, до початку імунокорекції закономірно було встановлено, що в обстежених хворих відмічалось збільшення загального рівня ЦК у сироватці крові – в основній групі в 1,48 рази та в групі зіставлення – в 1,5 рази відносно відповідного показника норми, переважно за рахунок найбільш пато-

генних (токсигенних) середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) ІК. Дійсно, сума найбільш патогенних фракцій ЦІК – середньо- та дрібномолекулярних у сироватці крові перевищувала норму в абсолютному підрахуванні у пацієнтів основної групи у 1,83 рази та в групі зіставлення в 1,85 рази; у відносному вимірі цей показник був підвищеним як в основній групі так і в групі зіставлення у середньому в 1,23 рази.

2. Вміст у сироватці крові середньомолекулярної фракції ІК (11S-19S) до початку лікування був підвищений в абсолютному підрахуванні в основній групі в 1,83 рази, в групі зіставлення – в 1,88 рази; у відносному вимірі – в 1,23 та в 1,25 рази відповідно. Концентрація дрібномолекулярних ІК у крові хворих на РБ була підвищена у абсолютному підрахуванні в основній групі у 1,83 рази та в групі зіставлення – в 1,8 рази, у відносному підрахуванні цей показник був збільшений в 1,22 рази та 1,19 рази відповідно. Відносна кількість великомолекулярних ІК була вірогідно зменшена, та їхній абсолютний рівень в більшості випадків відповідав верхній межі норми.

3. В ході імунорекції за допомогою лікопіду в основній групі хворих на РБ відмічено зниження концентрації ЦІК до верхньої межі норми та нормалізація молекулярного складу ІК. Це свідчить про зменшення інтенсивності імунотропних реакцій та зникнення проявів імунотоксикозу у хворих на РБ, котрі додатково до загальноприйнятого лікування отримували сучасний імунотропний препарат лікопід.

4. В групі зіставлення, яка отримувала лише біцикліотерапію рецидивів, загальний рівень ЦІК у сироватці крові залишався в 1,4 рази вище норми. У пацієнтів цієї групи також зберігався підвищений вміст у крові середньомолекулярної фракції ІК – в абсолютному підрахуванні у 1,64 рази у відносному в 1,18 рази; концентрація дрібномолекулярних ІК була підвищена в абсолютному співвідношенні у 1,68 рази, в відносному – в 1,18 рази. Це свідчить про збереження синдрому імунотоксикозу у хворих на РБ групи зіставлення, яка не отримувала жодного імунотропного препарату.

5. Отримані дані свідчать про те, що включення сучасного імунотропного препарату лікопіду до комплексу медичної реабілітації у хворих на РБ, сприяє позитивній динаміці стосовно загального рівня ЦІК у сироватці крові та їхнього молекулярного складу. Виходячи з цього, можна рекомендувати цей імунотропний препарат для використання в лікуванні та медичної реабілітації хворих на РБ з метою відновлення імунного гомеостазу.

6. Перспективою подальшого дослідження даної проблеми слід вважати вивчення впливу лікопіду на інші показники імунного гомеостазу, зокрема на функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на РБ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Біляєва О.О. Бешпіха: особливості клінічного перебігу, структури та частоти захворювання / О.О. Біляєва, О.В. Кравченко, В.В. Погрібняк // Хірургія України. – 2005. – № 4. – С. 95-99.
2. Богомолів Б.П. Інфекційні захворювання: неологія діагностика, лікування, профілактика / Б.П. Богомолів. – М: Ньюмедіа, 2007. – С. 474-488.
3. Діагностика, лікування та профілактика рожеї інфекції: метод. рекомендації / В.М. Фролов, В.В. Гебенц, Н.А. Пересадин [и др.]. - Київ: МЗ України, 1991. – 38 с.
4. Дранник Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. – Київ: Поліграф Півос, 2006. – 482 с.

5. Зельоний І.І. Оцінка ефективності диференційної імунорекції у хворих на рецидивуючу бешпіху / І.І. Зельоний, В.М. Фролов // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 72-76.
6. Інструкція для медичного застосування препарату лікопід / затверджено Наказом МОЗ України № 702 від 01.10.2009 р.
7. Інфекційні захворювання та епідеміологія / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – [2-е изд.]. – М.: Геотар медицина, 2009. – С. 450-457.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
10. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Кирсева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Доклады та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
11. Патент 50474 України МПК⁷ А61К35/78. Спосіб медичної реабілітації осіб, які перехворіли на бешпіху / В.М. Фролов, І.І. Зельоний - № 2002010514; заявл. 15.10.2002; опубл. 15.10.2002. – Бюл. № 10.
12. Пересадин Н.А. Рожистая инфекция: современная клиническая характеристика, анализ предрасполагающих и провоцирующих факторов / Н.А. Пересадин, А.Ф. Антонова, Я.А. Юган // Украинский медицинский альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 119-123.
13. Пересадин Н.А. Анализ клинического течения рожи в современных условиях / Н.А. Пересадин, А.Ф. Антонова, Я.А. Юган // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 149-152.
14. Рожа (диагностика, лечение, профилактика рецидивов): методич. рекомендації / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов, Р.Р. Рыскинд, А.В. Смоляницкий. – М.: МЗ СССР, 1991. – 23 с.
15. Современные клинические аспекты рожи (1981-2009 гг.) / С.А. Потекаева, А.А. Еровиченков, С.А. Саладугей, Г.И. Анохина: матер. II ежегодн. Всерос. конгресса по инфекционным болезням (Москва, 29-31 марта 2010 г.) // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – С. 253.
16. Титарева Л.В. Терапевтическая эффективность и изменения в иммунном статусе при лечении больных рожей ликопидом: дис. ... канд. мед. наук (специальность: фармакология, клиническая фармакология – 14.00.25) / Л.В. Титарева. – Курск, 2008. – 105 с.
17. Тихонова Т.А. Иммунитет. Иммунная система: метод. пособие / Т.А. Тихонова. – Дубна: Межд. ун-т. ПОЧ, 2007. – 52 с.
18. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: метод. рекомендації / под. ред. Е.Ф. Чернунченко. – Киев: МЗ України, 1988. – 23 с.
19. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.
20. Фролов В.М. Патогенез и диагностика рожевой инфекции / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев. – Воронеж: изд-во ВГУ, 1986. – 164 с.
21. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных рецидивирующей рожей / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врач. дело. – 1990. – № 6. – С. 113-118.
22. Фролов В.М. Рожа / В.М. Фролов, В.Л. Черкасов. – М.: изд-во ММА, 1993. – [2-е изд.]. – 216 с.
23. Цой И.Г. Патогенетическое значение отдельных звеньев иммунной системы при роже / И.Г. Цой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1988. – 31 с.
24. Ширинский В.С. Вторичные иммунодефициты: проблемы диагностики и лечения. – [2-е изд.] – Новосибирск: Наука, 2006. – 246 с.
25. Allard P. Zyklische intravenöse Antibiose als effizientes Therapiekonzept des chronisch-rezidivierenden Erysipels / P. Allard, M. Stucker, G. von Kobyletzki // Hautarzt. – 1999. – V. 50, № 1. – P. 34-38.
26. Caetano M. Erysipelas / M. Caetano, I. Amorin // Acta Med. Port. – 2005. – Vol. 18, № 5. – P. 385-393.
27. Hecksteden K. Rezidivierendes Gesichtserysipel bei Nickelallergie Bedeutung der allergologischen Diagnostik in der HNO am Beispiel eines Fallberichtes / K. Hecksteden, B.A. Stuck, L. Klimek // HNO. – 2005. – Bd. 53, № 6. – S. 557-559.
28. Gvozdenović E. Erysipelas today / E. Gvozdenović, O. Dulović // Med. Pregl. – 2009. – V. 60. – P. 282-286.

Надійшло 23.11.2011 р.

Рецензент: проф. І.В. Лоскутова