

Kozlov J.A.

## SURGICAL INFECTIONS

### Úloha a miesto imunomodulačnej terapie v klinickej liečbe druhotnej imunitnej insuficiencie pri hnisavo – zápalových ochoreniach

Mestská nemocnica s poliklinikou No.13, Moskva

#### **Imunitný systém a hnisavo-zápalové ochorenia.**

Hnisavo – zápalové ochorenia ( HZO ) a komplikácie predstavujú 35% v štruktúre chirurgických patológií. Do dnešných dní, základnou príčinou pooperačnej letality skoro u polovice pacientov zomrelých na chirurgickej klinike predstavujú infekčné problémy.

Hnisavé infekcie rán predstavujú súčasť hnisavo-zápalových ochorení, ktoré predstavujú nielen vážny medicínsky ale aj sociálny problém, pretože zahŕňujú značné ekonomické náklady na liečbu a rehabilitáciu chorých.

Ekonomické straty na liečenie chorých s hnisavo chirurgickými infekciami v USA ešte koncom 90-rovok XX. storočia každodenné predstavovali 9-10 miliárd dolárov a táto časť strát neustále narastá. Cena bakteriologického sledovania materiálu u chorého pri zmiešanej aerobno-anoerobnej infekcie kolíše od 500 do 1000 US dolárov.

Najširšie používaná v súčasnej chirurgickej klinike, ako pred, tak i v pooperačnej perióde, antibakteriálna terapia, nie vždy dovolí získanie želaného efektu a je úplne evidentné, že vysporiadanie sa s infekčnými komplikáciami v chirurgickej praxi s pomocou antibakteriálnych prostriedkov v súčasnej dobe je prakticky nemožné.

Na pozadí zníženej imunitnej aktivity pacienta účinok ľubovoľných antibakteriálnych , protivírusových, protipliesňových a iných farmakoterapeutických prostriedkov bude buď malo efektívny, alebo neefektívny, nakoľko **konečná eliminácia infekčného agensa je výsledkom funkčnosti imunitného systému.** V tomto spojení neustále stúpa záujem o prípravu preparátu i komplexných systémov smerujúcich na obnovenie poškodených funkcií imunity.

Intenzívne výskumy ohľadne rozpracovania a zavedenia nových , efektívnych metód liečenia hnisavo-zápalových ochorení u tzv. chirurgických pacientov preukázali, že značný stupeň torpidnosti k tradičným metódam terapie v súčasnej chirurgii napomáha rozvoju supresie na bunkové a humorálne reťazce imunity a taktiež depresívne vplývajú na nešpecifickú rezistentnosť organizmu (2,3,4,7).

V tomto spojení rozpracovanie a využívanie v komplexnej terapii HZO imunomodulátorov, ktoré vplývajú nielen na imunoregulačné T-lymfocyty a producentov protilátok, ale aj na fagocytárne bunky (leukocyty a monocyty periférnej krvi), a taktiež na makrofágy tkaní, vysvetľuje význam týchto aktuálnych výskumov (1,5,6,10).

Uprostred množstva preparátov – imunomodulátorov používaných v medicíne v poslednom období je aj polyoxidonium (PO) majúci rad skutočných predností medzi ktorými, okrem významnej imunomodulačnej vlastnosti, je treba si povšimnúť aj jeho detoxikačné, antioxidačné a membránostabilizačné efekty, ktoré sú nevyhnutné pri liečbe HZO v chirurgickej praxi (6,8).

Cieľom tejto práce je výskum vplyvu polyoxidonia na klinicko-imunologické ukazovatele chorých s hnisavo-zápalovými procesmi mäkkých tkanív v komplexnej terapii hnisavo infekčných rán.

## Materiál a metódy .

Sledovali sme 42 chorých s hnisavo-zápalovými procesmi mäkkých tkanív, vo veku od 20 do 46 rokov, ktorí vytvorili dve skupiny.

1. (základnú) skupinu vytvorilo 28 chorých s flegmónami a abscesmi mäkkých tkanív rôznej lokalizácie, ktorí spolu so štandardnou terapiou dostávali imunomodulátor polyoxidonium.
2. skupina – 14 pacientov, predstavovala kontrolno-porovnávaciu skupinu. Títo pacienti dostávali štandardnú, adekvátnu terapiu, ktorej objem zodpovedal ťažkostiam ochorenia.

Všetkým chorým sme robili klinicko-laboratórne a imunologické vyšetrenia (do liečby a počas 2-3 dní po skončení kurzu terapie).

Klinicko-laboratórne vyšetrenie zahŕňovalo: obhliadka chorého a posúdenie celkového stavu (teplota tela, pulz, AD atď.), stav rany (plocha rany, množstvo rozdielností, prítomnosť a aktivita granulácie a iné.), prítomnosť intoxikácie a pod., ohodnotenie hemogramu, biochemická analýza krvi, bakteriologické sledovanie okruhu rany s určením citlivosti flóry k antibakteriálnym preparátom, „výsev krvi“, sledovanie „vysiatia rany“, (vysev t.j. počet bakterii...na 1g tkaníva alebo 1ml séra).

Imunologické sledovanie zahŕňovalo výskum parametrov stavu v testoch I. a II. úrovni: určenie obsahu sérových imunoglobulínov metódou radiálnej imunodifúzie podľa Matchini, subpopulačný stav lymfocytov periférnej krvi ( CD3+ , CD4+, CD 8 +, CD 16+ ) metódou prietokovej cytometrie s využitím monoklonálnych protilátok, proliferačnú aktivitu periférnej krvi, indukovanú PHA v reakcii blasttransformácie lymfocytov (RBTL %, RBTL s PHA%, RTML s PHA%), ukazovatele fagocytózy ( fagocytóza neutrofilov %, fagocytárne číslo, fagocytózný ukazovateľ, index zakončenia fagocytózy), (12).

## Výsledky a hodnotenie.

V tab.1. je ukázané rozloženie chorých v porovnávacích skupinách podľa stupňa obtiažnosti.

**Tab. 1. Rozloženie chorých podľa stupňa obtiažnosti hnisavých infekcií rán /HIR/.**

Diagnóza	Stupeň obtiažnosti					
	Lahký		Stredný		Ťažký	
	zak. skupina	kontrola	zak. skupina	kontrola	zak. skupina	kontrola
Flegmóny a abscesy mäkkých tkaní n-42	9	3	10	7	9	4

Uprostred sledovaných pacientov, ako v základnej tak i v porovnávacej skupine prevládali chorí so stredno-ťažkým a ťažkým priebehom ochorenia.

Stupeň obťažnosti hnisavých infekcií rán (HIR) sme hodnotili podľa všeobecne akceptovateľných kritérií založených na všeobecno-klinických a laboratórnych ukazovateľov (všeobecný stav pacienta, Status localis, intoxikácia, triaška, laboratórne ukazovatele všeobecno klinické a biochemické analýzy krvi, výsev krvi, mikrobiálny profil a ukazovateľ výsevu rany atď.).

Tradičná terapia zahrňovala : radikálnu chirurgickú liečbu, antibiotika, detoxikačnú, náhradnú terapiu a iné prostriedky adekvátne stupňu obťažnosti HIR.

Polyoxidonium sme podávali i.m. podľa nasledujúcej schémy: 12 mg v 1, 2, 3- deň, potom každé 2 dni , celkom 6 injekcii ( kurzová dávka 72 mg ).

Základnými kritériami klinickej efektívnosti uskutočňovanej terapie poslúžili: dynamika všeobecného stavu chorého, prítomnosť intoxikácie , doba operačného zacelenia rany, spotreba antibakteriálnej terapie a dĺžka jej nasadenia, dynamika ukazovateľov imunitného statusu.

### **Hodnotenie efektivity nasadenia v komplexnej terapii imunomodulátora polyoxidonia.**

Ukazovatele a dynamika klinicko-laboratórnych parametrov pri HIR boli rôzne v závislosti od stupňa obťažnosti hnisavo-zápalového procesu.

Pri ľahkom stupni obťažnosti HIR sa nepozorovalo skutočných zmien v stave, citlivosti, ukazovateľov hemogramu, funkčnosti rôznych organov a systémov pri zapojení v komplexnú terapiu Polyoxidonia, v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Zapojení Polyoxidonia do komplexnej terapie u chorých so stredno-ťažkým a ťažkým stupňom HIR sa pozorovali značné zmeny v stave chorých, viac výraznejšie pri ťažkej forme s častými: : triaškami , bolesťami v oblasti rany, tachykardiou, zväčšeniami v regionálnych lymfatických uzlinách, patologickými zmenami v klinicko-laboratórnych ukazovateľov.

Zapojenie do komplexnej terapie HIR Polyoxidonia spôsobovalo zlepšenie všeobecného stavu chorých, normalizáciu teploty tela, ústup tachykardie, normalizáciu hemogramu, viac hladký priebeh pooperačnej periódy.

Dôležitou charakteristikou efektívnosti uskutočňovanej liečby pri hnisavej chirurgii predstavuje nielen tempo normalizácie kontrolných ukazovateľov , no i charakter a rýchlosť priebehu ranového procesu, status localis HIR. Pri štúdiu dynamiky lokálneho priebehu ranového procesu sa dôkladne sledovalo skrátenie doby prvej fázy ranového procesu u chorých dostávajúcich polyoxidonium.

Je zaznamenané, že vyčistenie rany od hnisavo-nekrotických tkanív pri HIR mäkkých tkanív v kontrolnej skupine sa pozorovalo na 6-8 deň, avšak v tom čase v základnej skupine u osôb dostávajúcich polyoxidonium – na 4-5 deň.

V tab.2. sú uvedené ukazovatele výsevu rany pri HIR mäkkých tkanív v kontrolnej a základnej skupine.

Na siedmy deň liečby masívnosť bakteriálneho výsevu predstavovala v priemere : v kontrolnej skupine dostávajúcej tradičnú terapiu adekvátnu stupňu obťažnosti HIR  $10^6$  -  $10^7$  bakteriálnych buniek na 1 g tkaníva a v skupine chorých dostávajúcich komplexnú terapiu spolu s Polyoxidoniom –  $10^5$ - $10^6$  baktérií v grame tkaníva.

Tieto zákonitosti sa prejavili i pri hodnotení doby objavenia sa a rozvinutia sa granulačného tkaníva.

V základnej skupine sa prvé hnisavé granulácie objavili na 4-5 deň a aktívne sa rozvinuli na 10-12 deň.

V kontrolnej skupine sa objavili granulačné tkaniva na 7-9 deň a ich maximálny rozvoj nastal k 14-17 dňu.

Súčasne však znovu rozvinutie granulácií, opakovaný sa výskyt hnisu na povrchu rany bol zaznamenaný v kontrolnej skupine v troch prípadoch (14,3 %), a v základnej skupine len v jednom prípade (2,8%), a to, keď radikálna nekrektómia sa neuskutočnila v spojitosti s anatomicou blízkosťou hnisovo-ranového procesu s mohutnou cievno-nervovou uzlinou.

**Tab.2. Ukazovatele výsevu rany pri HIR mäkkých tkaní (abs./ %).**

Počet baktérií v 1 g tkaníva	Do liečby		dní								
			3		5		7		10		
	zak. n=28	kont. n=14	zak.	kont.	zak.	kont.	zak.	kont.	zak.	kont.	
10 <sup>10</sup>	34 94,4	20 95,2	-	3 14,3	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>9</sup>	2 5,6	1 4,8	-	4 19,0	-	1 4,8	-	-	-	-	-
10 <sup>8</sup>	-	-	19 52,8	10 47,6	9 25	11 52,4	-	-	-	-	-
10 <sup>7</sup>	-	-	9 25	3 14,3	16 44,4	9 42,9	3 8,3	3 14,3	-	-	-
10 <sup>6</sup>	-	-	6	1 4,8	10 27,8	-	7 19,4	12 57,1	-	10 47,6	-
10 <sup>5</sup>	-	-	2 5,5	-	1 2,8	-	25 69,4	5 23,8	20 55,6	10 47,6	-
10 <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-	1 2,8	1 4,8	16 44,4	1 4,8	-

Pri skúmaní mikrobiálneho profilu ranového obsahu pri HIR mäkkých tkaní sa zaznamenalo prevládanie kokovej flóry, väčšinou zlatého stafylokoka 86-89 %.

Na pozadí liečby s Polyoxidoniom sa prudko znížila spotreba antibakteriálnych preparátov.

V tab. 3. je uvedená klinická efektívnosť rôznych schém terapií u pacientov s HZO.

Takýmto spôsobom vynikajúce a dobré výsledky liečby chorých s HIR mäkkých tkaní u ktorých sa ku komplexnej terapii pridal Polyoxidonium, sa zaznamenalo u 72,3% osôb, z nich malo 16,7% - vynikajúci, 55,6% - dobrý efekt.

### **Vplyv polyoxidonia na ukazovatele imunitného stavu u sledovaných pacientov.**

Pri skúmaní osobitosti ukazovateľov imunitného stavu u všetkých pacientov s rôznymi prejavmi HIR boli preukázané rôzne zmeny v ukazovateľoch a to jednak zo strany bunkovej, tak i humorálnej imunity.

Zmeny v imunograme sa zaznamenali u všetkých chorých s ťažkým stupňom obtiažnosti pri HIR a u polovice so stredne-ťažkým priebehom ochorenia.

U pacientov s ľahkým stupňom obtiažnosti pri HIR mäkkých tkaní zmien v ukazovateľoch imunitného statusu sa nezaznamenalo.

Analýza ukazovateľov imunitného statusu u pacientov s HIR mäkkých tkanív ťažkého a stredno-ťažkého priebehu preukázala výrazné poškodenia u parametrov imunogramu jednak v humorálnom tak i v bunkovom reťazci imunity. Tab.4.

Uprostred pacientov s HIR mäkkých tkanív sa pozorovalo zvýšenie úrovne sérových imunoglobulínov, osobitne IgA, hladina ktorého kolísala od 3,4 do 5,7 g/l. Tieto hodnoty súhlasia s výsledkami iných výsledkov získaných u pacientov s HZO. U všetkých chorých sa zaznamenala zvýšená hladina cirkulujúcich imunokomplexov (CIK).

Hladina CIK kolísala od 100 do 160 jed., v priemere predstavovala 120 jed.

Prakticky u všetkých chorých s HIR mäkkých tkanív sa zaznamenalo zníženie hemolytickej aktivity komplementu. Hladina CH50 kolísala od 40 do 65 j., v priemere predstavovala 55 j. pri norme 70-150 j.

**Tab.3. Klinická efektívnosť rôznych schém terapie HZO (abs./%).**

Skupina Stupeň obtíže.	Efektívnosť									
	vynikajúci		dobrý		uspokojivý		bez efektu		zhoršenie	
Číslo/%	Zak.	Kont.	Zak.	Kont.	Zak.	Kont.	Zak.	Kont.	Zak.	Kont.
HIR mäkkých tkaní ľahký stupeň	4 11,1	1 4,8	5 13,9	2 9,5	0	0	0	0	0	0
stredná obťaž.	2 5,6	0	10 27,8	3 14,3	3 8,2	5 23,8	0	3 14,3	0	0
ťažký stupeň	0	0	5 13,9	2 9,5	5 13,9	2 9,5	2 5,5	3 14,3	0	0

**Tab.4. Hodnoty imunogramu u chorých HIR mäkkých tkaní pred liečbou.**

Ukazovatele	Hranice rozsahu normálnych hodnôt	I. skupina	II. skupina
IgA g/l	0,77 - 3,5	4,48 ± 2,7*	4,1 ± 2,5*
IgM g/l	0,48 - 3,24	2,03 ± 1,9	1,6 ± 2,19
IgG g/l	7,63 - 18,87	15,6 ± 11,7*	18,6 ± 14,7*
CIK jed.	0 - 91	134 ± 12,5*	120 ± 21,5*
CD3+lymf.%	59 - 75	55,1 ± 3,7*	55,4 ± 2,8*
CD4+lymf.%	35,6 - 49,1	32,1 ± 3,15*	31,7 ± 2,3*
CD8+lymf.%	21,7 - 35,2	21,1 ± 2,5	21,5 ± 2,5
CD16+lymf.%	5 - 17	8,2 ± 1,7*	12,1 ± 2,5
CH50 jed.	70 - 150	52 ± 5,3*	50 ± 3,5*
E-POK %	47 - 67	41 ± 3,1*	55,1 ± 4,1
T-lymf.akt. (Ea-POK) %	23 - 38	30 ± 2,8	30,1 ± 2,8
T-lymfocyty vysoko	0 - 10	0,01	0,01

afinitné %			
B-lymf s IgM-receptorom %	3 – 6	4,0 ± 1,1	6,0 ± 1,1
RBTL spontánna %	0 – 10	2,0 ± 0,1	6,0 ± 2,1
RBTL s PHA %	36 – 54	31 ± 7,9	36,5 ± 2,9
RTML s PHA %	20 – 80	21 ± 8,5	100 ± 21,1
Fagocytárne číslo	5 – 10	10 ± 1,9	8,1 ± 1,7
Fagocyt. ukazovateľ %	60 – 95	83 ± 10,5	76 ± 4,1
Index ukončenia Fagocytózy	1,0 – 2,5	0,8 ± 0,1*	0,9 ± 0,15*
Neutrofilna fagocytóza	46 - 84	54 ± 7,9*	54,6 ± 2,8*

\*- štatistický hodnoverné

Signifikantne zvýšenie sérových imunoglobulínov A i G, CIK svedčí o napätí v humorálnom imunitnom systéme týchto pacientov.

Poškodenie bunkového reťazca imunity bolo charakterizované znížením všeobecnej populácie lymfocytov i jednotlivých populácií lymfocytov. Výrazné poškodenie sa prejavilo na fagocytárnom reťazci imunity.

Porucha rovnováhy v imunitnom systéme pozorovaný u pacientov s HIR mäkkých tkanív môže byť spojený s prítomnosťou endotoxicyty, bakteriálnej infiltrácie, intoxikácie a pod., ktoré je príznačné u týchto pacientov.

Zaradenie polyoxidonia do komplexnej terapie HIR mäkkých tkanív spôsobilo normalizáciu ukazovateľov imunitného statusu, obzvlášť fagocytárneho reťazca imunity. Tab.5.

**Tab.5. Ukazovatele bunkovej imunity u chorých s HIR na pozadí liečby s polyoxidoniom.**

Ukazovatele	Kontrola (norma) údaje B.V. Pinegin 1996 r.	I. skupina ( n=28 )	
		Do liečby	Po liečbe
Leukocyty ( tis. )	5,3 ± 0,3	11,4 ± 0,5	7,8 ± 0,7
Lymfocyty %	33 ± 1,5	21 ± 3,1*	25,1 ± 3,2
CD3+ lymfocyty	68,2 ± 1,5	51,1 ± 3,5*	65 ± 3,5**
CD4+ lymfocyty	41,3 ± 1,7	33,2 ± 2,3*	42,1 ± 3,2**
CD8+ lymfocyty	28,4 ± 1,6	21,1 ± 2,3*	26,1 ± 3,1
Neutrofilna Fagocytóza %	76,9 ± 1,8	48 ± 3,7	65 ± 4,7**

\*- štatistický významné v porovnaní s normou

\*- štatistický významné v porovnaní s ukazovateľmi pred liečbou

Pri uskutočnení tradičnej terapie sa nepozorovalo skutočných zmien v parametroch imunitného statusu .

Vplyv polyoxidonia na parametre imunogramu závisel taktiež od stupňa obtiažnosti HIR. Pri ľahkom stupni obtiažnosti HIR bunkové a humorálne ukazovatele imunity boli v hraniciach normálnych hodnôt ako pred, tak i po liečbe, jednak pri komplexnej terapii s polyoxidoniom , tak i u tradičnej liečbe.

U polovice chorých s **HIR so stredným stupňom obtiažnosti** sa prejavili klinické a/alebo laboratórne príznaky imunitnej nedostatočnosti a bol zaznamenaný rýchly imunomodulačný efekt polyoxidonia v porovnaní s osobami kontrolnej skupiny, u ktorých sa dynamika imunitných ukazovateľov nezaznamenala.

Pri **ťažkom stupni obtiažnosti HIR**; klinické a laboratórne príznaky imunitnej nedostatočnosti sa prejavili u všetkých pacientov. U tejto skupiny sa zaznamenal signifikantne kladný vplyv PO na parametre imunitného statusu v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Normalizácia ukazovateľov fagocytózy u chorých s HIR pri podaní polyoxidonia je zabezpečená práve vplyvom polyoxidonia na tri dôležité populácie fagocytov – pohyblivé makrofágy tkaní, cirkulujúce fagocyty krvi a usadené fagocyty retikuloendoteliálneho systému, čo spôsobuje aktiváciu migrácie makrofágov, zosilnenie fagocytnej aktivity neutrofilov in vivo a in vitro, zvýšenie ich schopností premeny vo vzťahu k patogénnym mikroorganizmom.

V našom výskume bol preukázaný stimulačný vplyv PO u chorých s HIR mäkkých tkanív nielen na fagocytárny reťazec imunity, ale aj jeho modulačný efekt na T- a B- systém lymfocytov, ktorý je charakterizovaný zvýšením percenta obsahu CD3+ , CD4+ lymfocytov a normalizáciou tvorby protilátok. V tab.6. sú ukázané zmeny hodnôt humorálnej imunity na pozadí liečby s polyoxidoniom.

Po vykonaní liečby polyoxidoniom sa zaznamenala normalizácia obsahu sérových imunoglobulínov u chorých s HIR mäkkých tkanív majúcich zmenené ukazovatele humorálneho reťazca imunity pred liečbou.

**Tab.6. Obsah sérových imunoglobulínov pri HIR mäkkých tkanív na pozadí komplexnej terapie s pridaním polyoxidonia.**

Trieda imunoglobulínov	Pred podaním polyoxidonia	Po podaní polyoxidonia
IgA g/l	4,5 ± 1,6*	2,0 ± 0,8**
IgM g/l	1,9 ± 0,65*	1,6 ± 0,5
IgG g/l	18,0 ± 11,1*	13,1 ± 7,1**

\*- štatistický významné v porovnaní so zdravými

\*\* - štatistický významné v porovnaní s hodnotami do liečby

Na normálne hodnoty imunitného statusu polyoxidonium neprejavil vplyv.

Takýmto spôsobom, HZO stredného a ťažkého stupňa obtiažnosti, ako je už pravidlom, prebiehalo v spojení s klinickými a/alebo laboratórnymi príznakmi druhotnej imunitnej nedostatočnosti (DIN), ktorá priam diktuje nevyhnutnosť zapojenia imunomodulátorov do komplexnej terapie .

Načasovanie, zapojenia do základnej liečby pri HZO imunomodulátorov, dovoľuje značné skrátenie doby ochorenia, prevencia komplikácií, zníženie spotreby antibiotík a zlepšenie kvality života pacienta. K najoptimálnejším imunomodulátorom pri HZO môžeme odporučiť polyoxidonium.

## **Záver.**

1., Indikáciou pre zapojenie v komplexnú terapiu chorých s HZO je prítomnosť klinických prejavov „druhotnej imunitnej nedostatočnosti“.

2., Zapojenie Polyoxidonia v komplexnú terapiu chorých s HZO mäkkých tkanív spôsobilo značné zosilnenie klinického efektu pri stredne – ťažkom a ťažkom stupni obtiažnosti. U pacientov sa pozorovalo zlepšenie všeobecného stavu už po prvom podaní preparátu. Na tretí deň u všetkých chorých sa pozorovalo zmenšenie intoxikácie, zníženie triašky, normalizácia hemogramu.

- 3., Zahojenie rán u pacientov s HZO mäkkých tkanív so stredným stupňom obťažnosti a ťažkým priebehom sa po zapojení v komplexnú terapiu Polyoxidonia skrátilo na 2 – 3 dni.
- 4., V skupine chorých s HZO mäkkých tkanív, u ktorých sa v komplexnú terapiu zapojil Polyoxidonium, vynikajúcich a dobrých výsledkov sa zaznamenalo u 72,3 % osôb.
- 5., Zapojenie Polyoxidonia v komplexnú terapiu u pacientov s HZO mäkkých tkanív spôsobilo obnovenie poškodených ukazovateľov imunity. Na normálne hodnoty imunitného statusu Polyoxidonium nepreukázal vplyv.

## Literatúra.

- 1., Arion V.J.,  
Imunologicky aktívne faktory tymusa. Zhrnutia vedy a techniky.  
Imunológia. 1981. T.0 s.10-50
- 2., Belockij S.M., Karlov V.A.  
Imunológia chirurgických infekcií.  
Zb. Aktuálne otázky chirurgie. Moskva. 1985 s.172-175
- 3., Bobrova N.V., Zemskov A.N., Vysockaja A.T.  
Imunokorékčna terapia hnisavých infekcií mäkkých tkaní.  
Chirurgia. 1981 No.7, s.28-32
- 4., Briskin B.S., Savčenko Z.N., Chačatrian N.A.  
Imunitný status u chorých hnisavou infekciou brušnej dutiny a výber imunokorékčných činidiel.  
Chirurgia. 1988. No2. s.93-98
- 5., Bulaeva G.V., Pogodina A.N.,  
Liečba druhotných imunodeficitných stavov u chorých s hnisavo septickými ochoreniami.  
Zb. 1 Vsesajúzneho imunologického zjazdu. Moskva. 1989. s.178
- 6., Butakov A.A., Šeľcina T.L., Patiutko M.J., Alexandrov V.B., Puchkova N.G.,  
Poškodenie funkčnej aktivity fagocytárnych buniek periférnej krvi u chorých s pooperačnými hnisavo-septickými infekčnými komplikáciami.  
Tézy. Aktuálne problémy klinickej imunológie. Soči. 1994. s.108
- 7., Gembickij A.N.  
Obsah metódy ohodnotenia imunitného statusu organizmu.  
Vojenský medicínsky žurnál. 1987. No.5, s.27-29
- 8., Patiutko M.J.  
Klinicko-imunologické ohodnotenie používania nového imunomodulátora Polyoxidonia v komplexnej terapii hnisavo-septických komplikácií u chirurgických pacientov.  
Autoref. kand. práce, Moskva. 1996. s.28
- 9., Petrov R.V., Čeredeev A.N., Uchvretova A.Z.  
Receptory a fagocytárna aktivita neutrofilov pri akútnych chirurgických ochorení orgánov brušnej dutiny.  
Imunologia. 1982. No.4, s.63-66
- 10., Petrov R.V., Chaitov R.M., Pinegin B.V., Oradovskaja I.V., Eremina O.F., Saidov M.Z.  
Hodnotenie imúnneho statusu človeka pri masových pozorovaniach. Metodické odporúčania pre vedeckých pracovníkov a lekárov praktickej medicíny.  
Imunológia. 1992. No.6, s.51-56



