

УДК: 616.94-022.7-085.373

**РОЛЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ЛИКОПИД» В ОПТИМИЗАЦИИ
ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ РОЖИ****THE ROLE OF IMMUNOMODULATOR «LIKOPID» IN THE OPTIMIZATION
OF CONVENTIONAL THERAPY OF ERYSIPELAS****Л.В. Титарева, Л.В. Белоконова, Л.Ю. Зайцева
L.V. Titareva, L.V. Belokonova, L.Yu. Zaytseva**

Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Kursk State Medical University, Russia, 305001, Kursk, Karl Marx St., 3

E-mail: titareva.mila@yandex.ru

Аннотация: В статье представлены результаты собственных исследований применения отечественного препарата – иммуномодулятора «Ликопид» в традиционной терапии рожи. Лечение пациентов, больных рожей, и профилактика ее последующих рецидивов являются сложной задачей практического здравоохранения, поэтому очень серьезное значение при её лечении придается средствам этиотропной терапии. Хотя многие исследователи отмечают недостаточную эффективность общепринятой терапии в предотвращении возникновения последующих рецидивов [Лобзин и др., 2001; Белова и др., 2006]. Препарат «Ликопид» предназначен для комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих и рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов любой локализации, он не имеет выявленных побочных эффектов [Андропова и др., 2000].

Целью данного исследования явилось изучение влияния отечественного препарата «Ликопид» на иммунологические и клинические показатели у больных первичной, повторной и рецидивирующей рожей. В исследовании включено около 200 больных рожей с различными вариантами лечения в остром периоде заболевания. С целью регистрации рецидивов все пациенты наблюдались в течение последующих лет, исследовались показатели гуморального иммунного ответа у больных с различными клиническими формами рожи, в группах больных с традиционной терапией и с иммунокоррекцией препаратом «Ликопид», проводилась сравнительная оценка иммунологических показателей в динамике заболевания в различных группах больных, оценивалось влияние ликопида на возникновение рецидивов у больных рожей. Наилучшие результаты профилактики рецидивов рожи получены при комбинации антибактериальных средств с иммуномодулятором «Ликопид».

Resume. The article presents the results of application of national immunomodulator «Likopid» in the traditional therapy of erysipelas. Treatment of patients with erysipelas and prevention of relapse is a complex and actual problem of practical medicine. Considering the important role of Streptococcus in the pathogenesis of erysipelas main role in treatment belongs to etiologic therapy. Although many authors have noted the lack of effectivity of traditional antibacterial therapy in preventing the occurrence of subsequent relapses. «Likopid» is recommended for use in complex therapy of secondary immunodeficiency, which manifested in the form of chronic, indolent and recurrent infectious and inflammatory processes of any localization and has no identified side effects. The aim of the study was to determine the influence of «Likopid» on immunologic and clinical parameters in patients with primary, repeated and recurrent erysipelas. The research included 200 patients with erysipelas of different treatment options in the acute period of the disease. For the purpose of registration of recurrences, all patients were observed in subsequent years. Humoral immunity of patients with different clinical forms of erysipelas was investigated in patients with traditional therapy and immunocorrection by Likopid. Conducted a comparative evaluation of immunological parameters in the dynamics of disease in different groups of patients. We evaluated the influence of «Likopid» on the occurrence of relapses in patients with erysipelas. The best results for the prevention of recurrence of erysipelas obtained in combination of antibacterial drugs with immunomodulator «Likopid».

Ключевые слова: рожа, иммуномодуляторы, ликопид, профилактика рецидивов.

Keywords: erysipelas, immunomodulators, licopid, relapse prophylaxis.

Введение

Рожа – это инфекционно-аллергическое заболевание, вызываемое стрептококком группы А. При заболевании поражаются кожные покровы и слизистые оболочки. Не имеет тенденции к снижению клинической картины [Черкасов, 1999; Белова и др., 2008; Титарева, 2008]. По распространенности в современной структуре инфекционных патологий рожа занимает 4-е место после ряда инфекций и вирусных гепатитов [Лобзин и др., 2001; Титарева, 2009]. На сегодняшний день нозология характеризуется стабильно высоким уровнем заболе-



ваемости, не имеющим тенденции к значительному снижению. Официально случаи рожи далеко не всегда регистрируются, поэтому фактически точные сведения о количестве заболеваемости отсутствуют. По выборочным данным, средняя заболеваемость рожей в России составляет 12–20 случаев на 10 000 человек, в странах Европы – 4.3 на 10 000 взрослого населения. Кроме того, заболевание регистрируется преимущественно в старших возрастных группах [Кирюхин и др., 2001; Глухов и др., 2014].

Существует генетическая предрасположенность к роже [Белова и др., 2006]. Чаще всего генотипическая предрасположенность к роже встречается у пожилых пациентов при наличии сопутствующей инфекционной и неинфекционной патологии. Как ранее, так и в настоящее время основная роль при лечении данного заболевания отводится средствам антибактериальной терапии [Koster et al., 2006; Титарева и др., 2016].

При заболевании рожей наблюдается дисбаланс в системе клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. В остром периоде заболевания происходит достоверная супрессия Т-зависимого звена иммунитета, в отношении состояния В-зависимого звена данные весьма противоречивы. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что в период разгара заболевания количество иммуноглобулинов классов А, М, G снижено, особенно у пациентов с рецидивирующими и осложненными формами. В периоде рековалесценции концентрация иммуноглобулинов без дополнительной стимуляции не достигает показателей здоровых лиц [Глухов и др., 2014].

В свою очередь, развитие рецидивов рожи связано с особенностями этиопатогенеза этого заболевания: на фоне уменьшения естественной антиинфекционной резистентности и формирования иммунного ответа по типу гиперчувствительности замедленного типа [Бала и др., 1999; James, William D. et al, 2006].

Долгосрочные исследования дали основание утверждать, что профилактика рецидивов рожи путем применения бициллина-1 дает заметный эффект только при условии постоянного проведения [Провоторов и др., 2008].

Применение иммуномодулирующих средств, таких как циклоферон, вобензим и других, в составе комбинированной терапии данного заболевания способствует уменьшению частоты рецидивов.

В данных исследованиях выбрали в качестве иммуномодулирующего агента в комплексной терапии рожи отечественный препарат «Ликопид», который обладает свойствами иммуномодулятора. В его составе – активное начало глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который, попадая в организм человека, связывается со специфическими центрами в эндоплазме Т-лимфоцитов и фагоцитов. Как следствие, происходит стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, увеличение их бактерицидной и цитотоксической активности. «Ликопид» увеличивает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, способствует активной выработке специфических антител, активизирует выработку фактора некроза опухолей, γ -интерферона, интерлейкина-6, интерлейкина-1, интерлейкина-12, продукцию колониестимулирующих факторов. Под воздействием ГМДП возрастает активность клеток-киллеров [Андропова и др., 2000; Sabroe et al., 2003]. ГМДП повышает действие антибиотиков из различных групп; отмечается его синергизм в отношении противовирусных и антигрибковых препаратов. Назначать препарат «Ликопид» рекомендовано для лечения хронических рецидивирующих, вялотекущих и инфекционно-воспалительных процессов, сопровождающихся приобретенным иммунодефицитом [Андропова и др., 2005; Белова и др., 2007].

«Ликопид» назначают также в рамках комплексного лечения таких заболеваний, как гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей и кожи, хронические инфекции дыхательных путей и др., потому что он не имеет выявленных побочных эффектов [Андропова и др., 2005; Girardin et al., 2003].

Цель исследования

Главной целью исследования явилось научное обоснование влияния иммуномодулирующей терапии на частоту возникновения рецидивирующих форм рожи и положительное влияние на иммунологические показатели пациентов со стрептококковой инфекцией.

В исследование были включены пациенты различного возраста, но в основном преобладали пациенты в возрасте после 40 лет.

В исследовании решались следующие задачи:

1. Необходимость определения некоторых показателей гуморального звена иммунитета: уровень иммуноглобулинов классов А, М, G, γ -интерферона, титры антител к ферментам стрептококка и ИЛ-6 у больных с различными формами рожи в группах больных с традиционной терапией и с иммунокоррекцией препаратом «Ликопид».

2. Проведение сравнительного анализа динамики заболевания, анализа иммунологических показателей в различных группах больных (с применением антибиотикотерапии, с использованием в терапии, кроме того, иммунокоррекции препаратом «Ликопид»).

Материалы и методы исследования

При поступлении в стационар все больные получали традиционную терапию: пенициллин в дозе 1 млн ЕД 4 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней. Больные первичной рожей: первая группа (50 больных) получала только традиционную терапию, вторая группа (49 больных) дополнительно к традиционной терапии получала препарат «Ликопид». Больные рецидивирующей рожей: третья группа (50 больных) получала только традиционную терапию, четвертая группа (48 больных) дополнительно к традиционной терапии получала препарат «Ликопид».

Препарат «Ликопид» назначался больным на 3-й день после нормализации температуры тела в дозе 2 мг 3 раза в день перорально, курс лечения – 10 дней. Во всех четырех группах больных курс лечения завершался однократным внутримышечным введением бициллина-5 в дозе 1 500 000 ЕД (в качестве контрольной группы были взяты здоровые лица).

Группы сравнения больных были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести, наличию сопутствующих заболеваний, критериями исключения больных из исследования были злокачественные новообразования, сахарный диабет, заболевания крови, трофическая язва голени; у мужчин – злоупотребление алкоголем, цирроз печени, так как у этих пациентов в виду нарушения иммунного статуса определить закономерности влияния препарата «Ликопид» на течение заболевания и резистентность не представлялось возможным.

В группе больных рецидивирующей рожей преобладали пациенты старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями: ИБС, гипертонической болезнью, тромбозом нижних конечностей. Но необходимо особо подчеркнуть, что изучался иммунокорректирующий и терапевтический эффект препарата «Ликопид» отдельно при первичной и рецидивирующей роже, и в этом плане 1-я и 2-я группы, и 3-я, и 4-я группы по отдельности были сопоставимы по указанным выше параметрам. В группе обследованных преобладали пациенты с эритематозно-геморрагическими и буллезно-геморрагическими формами инфекции.

Результаты и их обсуждение

В работе определялись титры антител к ферментам стрептококка в сыворотке крови: дезоксирибонуклеазе В, гиалуронидазе, стрептолизину-О; уровень Ig A, Ig G, Ig M, ИЛ-6 и γ -интерферона.

Антитела к стрептолизину, гиалуронидазе, дезоксирибонуклеазе не обладают защитными свойствами, а повышение их содержания при лечении иммуномодулирующими препаратами свидетельствует об усилении иммунного ответа организма на стрептококк, что является показателем повышения его иммунобиологической реактивности [Зайцева и др., 2006].

Проводилось параллельное определение титров антистрептогиалуронидазы, антистрептолизина-О и антистрепто-дезоксирибонуклеазы – В. Средние титры антител у обследованных больных не являлись достаточно доказательными при клинико-иммунологических сопоставлениях ввиду широкого диапазона их колебаний. Более конкретными представлялись данные о процентном соотношении нормальных и превышающих норму титров антител.

При первичной и рецидивирующей роже повышение титра антител к ферментам стрептококка на фоне иммунокоррекции ликопидом наблюдалось в большем проценте случаев, чем при традиционной терапии.

При назначении препарата «Ликопид» у пациентов с первичной рожей высокие титры антител ко всем ферментам отмечались на 15–18-й и 28–31-й дни болезни чаще, чем у пациентов с этиотропной терапией. При назначении препарата «Ликопид» пациентам с рецидивирующей формой инфекции титры антител у больных с иммунокоррекцией препаратом «Ликопид» были достоверно выше. Представляется важным факт отсутствия достоверного повышения содержания АСГ в динамике заболевания у больных рецидивирующей формой рожи на фоне традиционной



терапии в динамике наблюдения. У пациентов с той же формой заболевания, получавших препарат «Ликопид», уровень АСГ в эти же сроки достоверно увеличился.

Превышающие норму титры АСЛ-О и анти-ДНК-В увеличились как в группах с традиционной терапией, так и у больных, получавших ликопид. Но и число пациентов и уровень антител у последних оказался достоверно выше и при первичной и при рецидивирующей роже. Применение препарата «Ликопид» привело к нормализации функциональной активности фагоцитирующих клеток, что, в свою очередь, способствовало нормализации эффекторных функций лимфоцитов.

Таким образом, для установления иммуномодулирующего эффекта препарата «Ликопид» важно определение уровня иммуноглобулинов в сопоставимых группах. Но для прогнозирования рецидивов необходимо изучение показателей содержания иммуноглобулинов в динамике заболевания у каждого конкретного больного.

В парных сыворотках наибольшее нарастание уровней иммуноглобулинов наблюдалось при первичной роже, в меньшем числе случаев оно отмечалось при рецидивах болезни.

Установлено, что препарат «Ликопид» оказывает значительный иммуномодулирующий эффект у больных рожей. В то же время больший интерес представляют данные о количестве больных, у которых уровни сывороточных иммуноглобулинов повышались в динамике заболевания.

У больных первичной рожей на фоне традиционной терапии в динамике наблюдения отмечалось повышение содержания в сыворотке крови всех трех классов иммуноглобулинов, но менее всего – Ig A. Самые низкие показатели Ig A регистрировались у больных рецидивирующей формой рожи: они увеличились к 5-й неделе только у 41% пациентов при терапии только пенициллином, в то время как у больных с дополнительным применением препарата «Ликопид» они увеличились у 64%.

Интересен факт отсутствия достоверного повышения уровня иммуноглобулинов всех классов на фоне традиционной терапии с 15–18-й по 28–31-й дни болезни. У больных с иммунокоррекцией препаратом «Ликопид» показатели содержания в крови всех классов Ig в эти же сроки достоверно увеличились ($p < 0.05$).

Разницы в уровнях Ig A, Ig M, Ig G в том числе в динамике заболевания, при различных клинических формах рожи получено не было.

По данным литературы, в ходе развития адекватного клеточного ответа необходима достаточная стимуляция синтеза его главного медиатора – IFN- γ [Рогова и др., 2011].

В динамике заболевания самый высокий уровень γ -интерферона во всех группах пациентов отмечался на 15–18 дни заболевания. Сравнили содержание в крови этого цитокина при эритематозной и эритематозно-буллезной формах у больных первичной рожей и при эритематозной, эритематозно-буллезной и эритематозно-геморрагической – у больных с рецидивирующей рожей. Уровни γ -интерферона во всех группах, взятых по отдельности, при разных клинических формах при рецидивах изучаемого заболевания достоверно не отличались. У пациентов, получавших препарат «Ликопид» (в динамике наблюдения – 28–31-й дни болезни), у всех больных показатели содержания цитокина были повышены в сравнении с контрольными показателями. У больных с традиционной терапией эти показатели были достоверно ниже при обеих формах рожи. Интересен факт повышенного содержания γ -интерферона после проведенного курса лечения у больных, получавших препарат «Ликопид», то есть препарат «Ликопид» индуцировал выработку γ -интерферона.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что по показателю «Выработка γ -интерферона» можно судить об эффективности иммуномодуляторов не только при вирусных, гнойно-воспалительных процессах и стрептококковой инфекции (при роже).

Иммуномодулирующее действие препарата приводило к более выраженному, чем в контрольных группах, снижению уровней провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Провоспалительный ИЛ-6 в остром периоде заболевания увеличился у больных всеми клиническими формами рожи, достоверных различий в его показателях в разных группах не отмечено. В динамике заболевания уровни цитокина снижались и достигали нормы к 28–31-му дню болезни в группах больных с применением препарата «Ликопид». У пациентов с традиционной терапией данные показатели в эти же сроки оставались повышенными. Результаты исследований позволяют судить, что препарат «Ликопид» обладает противовоспалительными свойствами. Таким образом, повышение в ходе лечения концентрации гамма-интерферона и снижение уровня ИЛ-6 может служить маркером результативности терапии в целом. Препарат «Ликопид» оказывает положительное влияние на все основные компоненты воспалительной

реакции. Инфильтрация, отечность, болезненность в месте локализации очага поражения у больных, получавших препарат «Ликопид», после курса лечения отмечались реже, чем при традиционной терапии.

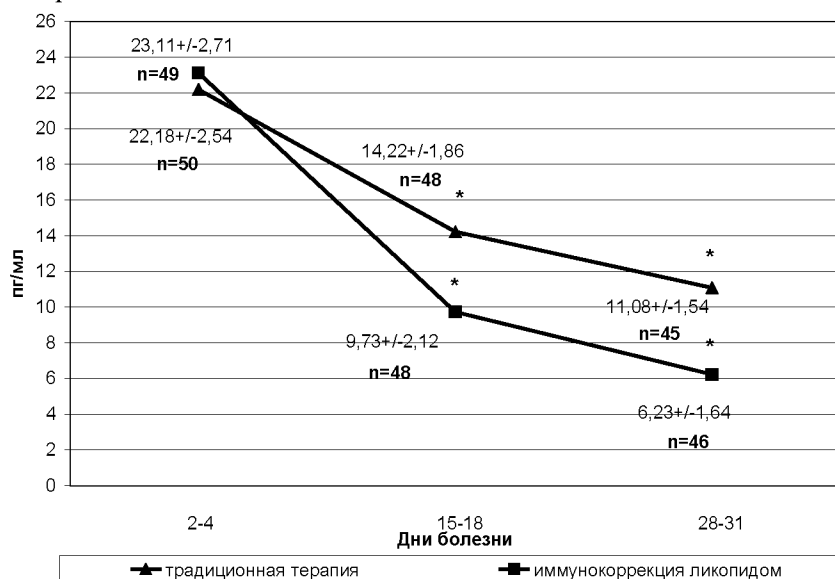


Рис. 1. Уровни ИЛ-6 у больных первичной розеи
Fig. 1. Levels of IL-6 in patients with primary erysipelas

Примечание: степень достоверности различий показателей в сравниваемых группах (по вертикали) - $p < 0.05$ -*, $p < 0.01$ -**

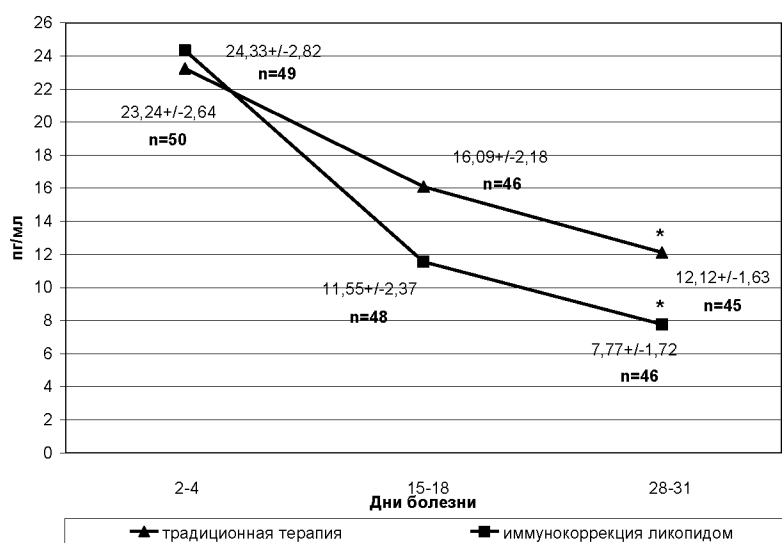


Рис. 2. Уровни ИЛ-6 у больных рецидивирующей розеи
Fig. 2. Levels of IL-6 in patients with recurrent erysipelas

Примечание: степень достоверности различий показателей в сравниваемых группах (по вертикали) - $p < 0.05$ -*, $p < 0.01$ -**

В клинической практике при оценке того или иного метода лечения заболевания важно также влияние этого метода на уменьшение числа рецидивов при данной инфекции. Пациенты всех вышеперечисленных групп наблюдались нами в течение 7 лет после выписки из стационара. Рецидивы и повторные заболевания во всех группах чаще отмечались у больных с первоначально низким уровнем Ig A и отсутствием повышения его в динамике заболевания, в том числе и на фоне применения препарата «Ликопид».

При назначении лишь этиотропной терапии в группе больных первичной и рецидивирующей розеи рецидивы возникали в 42% и 45% случаев соответственно; комплексная терапия с назначением препарата «Ликопид» снизила частоту рецидивов до 14% и 17%.

Таблица
Table

**Влияние иммунокоррекции препаратом «Ликопид» на частоту рецидивов у больных
первичной и рецидивирующей рожей**
**Effect of immunocorrection licopid on the frequency of relapses in patients with primary
and recurrent erysipelas**

Число больных	Группы больных	Количество рецидивов в течение семи лет после лечения
42	1 группа	18–42.85%*
42	2 группа	6–14.28%*
40	3 группа	18–45.00%*
40	4 группа	7–17.50%*

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0.05$) в количестве рецидивов в сравниваемых группах (по вертикали)

Выводы

1. В группе больных рожей, получавших препарат «Ликопид», отмечались более высокие титры антител к ферментам стрептококка, уровни иммуноглобулинов в крови и гамма-интерферона по сравнению с больными, получившими стандартное лечение, что, вероятно, связано с повышением иммунобиологической реактивности организма при назначении данного препарата.

2. Противовоспалительный эффект препарата «Ликопид» подтверждается меньшим числом больных с остаточными явлениями локального воспалительного процесса в группе больных, получавших препарат.

3. Уменьшение в течение 7 лет числа рецидивов у больных с заболеванием рожей, получавших препарат «Ликопид», по сравнению с группой со стандартной терапией подтверждает высокую эффективность данного лекарственного средства. Отсутствие побочных эффектов у препарата «Ликопид» подтверждает безопасность его применения при амбулаторном и стационарном лечении больных.

Список литературы References

1. Андропова Т.М., Пинегин Б.В. 2005. Ликопид – современный отечественный высокоэффективный иммуномодулятор. С-Пб., Terra Medica, 35
Andronova T.M. Pinegin B.V. 2005. Licopid – sovremennyy otechestvennyy vysocoeffektivnyy immunomodulyator [Licopid - a modern domestic highly effective immunomodulator]. S-P, Terra Medica, 35 (in Russian)
2. Андропова Т.М., Пинегин Б.В. 2000. Новый отечественный иммуномодулятор. Тюменский медицинский журнал. (3): 22–24.
Andronova T.M., Pinegin B.V. 2000. Novyy otechestvennyy immunomodulyator. [Modern domestic immunomodulator]. Tyumenskiy medicinskiy zhurnal (3): 22–24. (in Russian)
3. Бала М.А., Бречка В.Г., Иванова А.П. 1999. Рожа: клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика. Информационно медицинское обозрение (3): 8–11.
Bala M.A., Brechka V.G., Ivanova A.P. 1999. Rosha: klinika, diagnostika, lechenie, rehabilitatsiya, profilaktika. [Erysipelas: clinical features, diagnosis, treatment, rehabilitation, prevention]. Informacionno medicinskoe obozrenie (3): 8–11. (in Russian)
4. Белова Е.А., Провоторов В.Я. 2006. Системная энзимотерапия в комплексном лечении больных рожей. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», (2): 18–19.
Belova E.A., Provotorov V.Ya. 2006. Sistemnaya enzimoterapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh roshey. [Systemic enzyme therapy in complex treatment of patients with erysipelas]. Kyrskiy nauchno-practicheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» (2): 18–19. (in Russian)
5. Белова Е.А., Дворникова Н.Н., Титарева Л.В., Лищук Н.Г. 2007. Иммуномодулирующая терапия больных первичной и рецидивирующей рожей. Вестник новых медицинских технологий. (3): 127–128.
Belova E.A., Dvornikova N.N., Titareva L.V., Lishuk N.G. 2007. Immunomodulyiruyshaya terapiya bol'nykh pervichnoy i recidiviruyshoy roshey. [Immunomodulatory therapy of patients with primary and recurrent erysipelas]. Vestnik novyx medicinskiy tekhnologiy (3): 127–128. (in Russian)
6. Белова Е.А., Титарева Л.В., Лищук Н.Г., Дворникова Н.Н. 2007 Профилактика рецидивов рожи при различных вариантах лечения. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». (3): 26–28.
Belova E.A., Titareva L.V., Lishuk N.G., Dvornikova N.N. 2007. Profilaktika recidivov pozhi pri razlichnykh variantax lecheniya. [Prevention of recurrence of erysipelas with different treatment options]. Kyrskiy nauchno-practicheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» (3): 26–28. (in Russian)
7. Глухов А.А., Бражник Е.А. 2014. Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления. Фундаментальные исследования. 10(2): 411–415.



Gluxov A.A., Brazhnik E.A. 2014. *Sovremennyi podkhod k kompleksnomu lecheniu rozhistogo vospaleniya*. [Modern approach to the comprehensive treatment of erysipelas]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 10 (2): 411–415. (in Russian)

8. Зайцева Л.Ю., Калущий П.В. 2006. Региональные особенности иммунного статуса у детей раннего возраста на территории Курской области. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. (2): 43–47.

Zaytseva L.Ya., Kalutskiy P.V. 2006. *Regional'nye osobennosti immynnogo statysa u detey rannego vozrasta na territorii Kurskoy oblasti*. [Regional features of the immune status in young children in the Kursk region] *Kyrskiy nauchno-practicheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* (2): 43–47. (in Russian)

9. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. 2001. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. *Российский педиатрический журнал*. (5):27–29.

Kiruxin A.B., Parfenova N.A., Maksimova T.A. 2001. *Optimizachiva lecheniya chasto i dlitel'no boleushix detey: immynokorrekcija Likopidom*. [Optimizing treatment of frequently and chronically ill children: immunocorrection Likopida.] *Rossiyskiy pediatricheskiy shurnal* (5):27–29. (in Russian)

10. Лобзин Ю.В., Зубик Т.М., Лященко Ю.И. 2001. *Инфекционные болезни*. М., 412

Lobzin Yu.V., Zubik T.M., Lyashenko Yu.I. 2001. *Infekcionnye bolezni*. [Infectious diseases]. Moscow, 412 (in Russian)

10. Провоторов В.Я., Титарева Л.В., Лищук Н.Г., Белова Е.А. 2008. Уровень гамма-интерферона как индикатор эффективности иммуномодуляторов в терапии рожи. «Здоровье семьи – XXI век, онкология – XXI век» *Материалы XII Международной научной конференции и III Международной научной онкологической конференции (Эйлат, Израиль 29.04. – 07.05.2008 г.)*. (1): 422–424.

Provotorov V.Ya., Titareva L.V., Lishuk N.G., Belova E.A. 2008. *Uroven' gamma-interferona kak indikatora effektivnosti immynomodylyatorov v terapii roshi*. [The level of interferon-gamma as an indicator of the effectiveness of immunomodulators in the therapy of erysipelas]. “Zdorov'e sem'i – XXI vek, onkologiya – XXI vek” *materialy XII meshdunarodnoy nauchnoy konferencii i III Meshdunarodnoy nauchnoy onkologicheskoy konferencii*. (1):422–424. (in Russian)

11. Рогова Ю.А., Силина Л.В., Провоторов В.Я. 2011. Динамика иммунологических показателей при использовании в комплексной терапии опоясывающего лишая иммуномакса и ферровира. *Научные ведомости белгородского университета*. Серия: Медицина. Фармация. 15(16): 83–87.

Rogova Yu.A., Silina L.V., Provotorov V. Ya. 2011. *Dinamika immunologicheskix pokazateley pri ispol'zovanii v kompleksnoy terapii opoyasyvayushego lishaya immunomaksa i ferrovira* [Dynamics of immunological indicators when using in complex therapy of the operating liberate immunomax and ferrovira]. *Nauchnye vedomosti belgorodskogo universiteta*. Seriya: Medicina. Farmaciya. 15(16): 83–87 (in Russian).

12. Титарева Л.В. 2008. *Терапевтическая эффективность и изменения в иммунном статусе при лечении больных рожей ликопидом*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 22 с.

Titareva L.V. 2008. *Terapevticheskaya effektivnost' i izmeneniya v immynnom statuse pri lechenii bol'nyx rozhey licopidom*. [Therapeutic efficacy and changes in immune status in the treatment of patients with lycopidae]. *Abstract.dis. ...cand.med. sciences. Kursk*, 22 с. (in Russian)

13. Титарева Л.В., Провоторов В.Я. 2009. Сравнительная оценка влияния различных вариантов лечения рожи на клиническое течение и частоту рецидивов. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2(1): 340–342.

Titareva L.V., Provotorov V.Ya. 2009. *Sravnitel'naya ocenka vliyaniya razlichnyx variantov lecheniya roshi na klinicheskoe techenie i chastoty recidivov*. [Comparative evaluation of the influence of various treatment options of the faces on the clinical course and frequency of relapse]. *Vestnik Ural'skoy medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2 (1): 340–342. (in Russian)

14. Титарева Л.В., Белоконова Л.В., Рогова Ю.А. 2016. Частота возникновения рецидивов рожи при различных схемах лечения. *Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета*. (1): 444–446.

Titareva L.V., Belokonova L.V., Rogova Yu.A. 2016. *Chastota vzniknoveniya recidivov rozhi pri raslichnyx sxemah lecheniya* [The frequency of recurrence of erysipelas with different treatment regimens]. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-practicheskoy konferencii, posvyasyennoy 81-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta i 50-letiyu farmacevticheskogo fakul'teta*. (1): 444–446. (in Russian)

15. Черкасов В.Л., Еровиченков А.А. 1999. *Рожа : клиника, диагностика, лечение*. *Русский медицинский журнал*. (8): 2

Cherkasov V.L., Erovichenkov A.A. 1999. *Rozha: klinika, diagnostika, lechenie* [Erysipelas: clinic, diagnosis, treatment]. *Russkiy medicinskiy zhurnal*. (8):2 (in Russian)

16. Girardin S.E., Travassos L.H., M. Herve. 2003. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nodi and Nod2. *Journal of Biological Chemistry* 278 (43). 41702–41708.

17. James, William D.; Berger, Timothy G. 2006. *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier. p. 260.

18. Koster J.B., Kullberg B.J., van der Meer J.W. 2007. Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies. *The Netherlands Journal of Medicine*. 65 (3): 89–94.

19. Sabroe I., Read R.C., Whyte M.K.B. 2003. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *The journal of immunology*. (1): 1630–1635.